

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**Tesis Doctoral**

**GIARDIASIS INTESTINAL RESISTENTE EN NIÑOS:  
NUEVOS ABORDAJES DIAGNÓSTICOS Y  
TERAPÉUTICOS FRENTE A FRACASOS DEL  
TRATAMIENTO ESTÁNDAR**

**Ana Belén Jiménez Jiménez**

**2016**





*A Luis*

*A Dani, Leo y Guille*

*A todos los que me han acompañado en estos años*





## AGRADECIMIENTOS

---



Después de un largo camino, puedo palpar el fruto del trabajo.

En este tiempo muchas personas me han apoyado, en lo personal y en lo profesional, y sin ellas la ejecución de este trabajo y mi formación, como la pediatra e infectóloga en que me estoy convirtiendo, no hubieran sido posibles.

A todos ellos les doy un inmenso GRACIAS.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mi directora de tesis, Pepa. Su empuje sin límites, que contagia e inspira a todos los que le rodean, su enorme sabiduría, referente con letras mayúsculas de la Infectología Pediátrica y su inagotable capacidad de trabajo (y todo eso sacando una sonrisa a todos a su alrededor) son, para mí, sin duda, un excepcional modelo a seguir. Infinitas gracias, Pepa, por compartir conmigo tus pacientes y tus conocimientos, por tu confianza en mí, por tu paciencia, esfuerzo e ilusión con este trabajo. Espero poder seguir disfrutando del privilegio de trabajar contigo en muchos proyectos futuros.

Gracias a Ignacio Mahillo por el análisis estadístico y a Teresa Gavela, Lucía Llanos, Ana Moráis y Marta Cimas, que con su revisión, cada una en su competencia, han dado solidez y seguridad a este trabajo.

Gracias a todo el equipo de la Consulta de Adopción Internacional del Hospital Carlos III (Pablo, Julián, Bene, Leo, Mary Carmen, Marisa, Josefina, Gloria y Encinas...). Vuestro mimo y dedicación a los niños adoptados os ha hecho merecidamente un referente nacional. Gracias por vuestra paciencia y apoyo en mi paso por el servicio y en la recogida de datos. Ahora Teresa y Elvira continúan con vosotros la labor con la misma ilusión desde el Hospital de la Paz. Gracias a Mercedes Subirats y Carlos Toro, por ofrecerme tan generosamente vuestro apoyo y vuestra sabiduría desde el laboratorio de microbiología. Especialmente gracias a Miluca, cuyo acompañamiento durante toda la travesía de este trabajo ha sido absolutamente imprescindible. Gracias por compartir tus pacientes y tu gran bagaje en la Pediatría Tropical conmigo. De todos he aprendido mucho.

Y gracias a los niños adoptados internacionalmente, y sobre todo a sus padres, por ofrecerse desinteresadamente a participar de este estudio. Y sobre todo, por demostrarnos a todos que se puede amar hasta el infinito independientemente de la genética o la raza.

Quisiera agradecer también a todos aquellos que me han acompañado en mi formación como pediatra e infectóloga.

A la “promo” (Arancha, Raquel, Isa, Julián, Alberto, Pilar y consortes), no pude tener mejor acompañamiento para mis primeros pasos como pediatra. Me alegro de que sigáis acompañándome en la vida.

A Leandro, jefe y amigo. Gracias por tu confianza en mí, por tu modelo de pediatra integral que admiro e intento imitar y tu entusiasmo por la investigación, que me has transmitido y que sin duda tiene una responsabilidad muy importante en la ejecución de este trabajo. Y a Mercedes Bernácer, maestra en la pediatría general que acompañó mis primeros pasos de adjunta.

Al fabuloso equipo de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz, pediatras, enfermeras, auxiliares y secretaria, todos ellos. Cada día es un privilegio veros trabajar con tanta dedicación, rigor científico e ilusión, con una elevadísima entrega al bienestar de los niños. Considero un lujo inestimable poder compartir este trabajo con vosotros y además, entre risas.

Y gracias a Ricardo, Jaime e Ignacio. Estad seguros que poder disfrutar de vuestra sabiduría microbiológica a diario es un pilar clave para mi formación con infectóloga autodidacta. Un placer además recibirlo entre tanta calidez personal. Gracias por vuestra paciencia infinita y por hacer que me sienta en vuestro laboratorio como en casa.

Por último gracias a los “Infectólogos Pediátricos de Madrid”, ejemplo internacional de cómo el trabajo en equipo, el intercambio de información y el trabajo solidario en red son el camino para una investigación clínica de máxima calidad y repercusión, y hacerlo, además, en un ambiente de cordialidad y solidaridad ejemplar. Aprendo mucho de vosotros con cada encuentro. Gracias a la SEIP que siempre acoge e impulsa cualquier investigación pediátrica que se propone; y gracias a todos los participantes de red.Glp, por entender la importancia de la giardiasis intestinal en niños y abordar con enorme ilusión y dedicación el proyecto que tenemos entre manos, que seguro proporcionará frutos de elevado valor para la salud de los niños.

Pero, sobre todo esto, este trabajo va dedicado a todos aquellos que me han sostenido personalmente en la vida. Sin la paz, alegría y amor que me han rodeado todo el esfuerzo de este trabajo y de mi vida profesional no hubieran sido posibles. Me siento muy afortunada por esto.

Gracias a mis padres, por vuestro amor y cómo me habéis educado, por vuestro colosal esfuerzo para darme la mejor educación y oportunidades, que os agradeceré eternamente.

Gracias mamá, el mejor modelo de madre coraje. Si me enfrento a la vida pensando que todo es posible y todo se puede conseguir con esfuerzo es por tu ejemplo. Gracias por tu apoyo incondicional e ilimitado y por cuidar de mi familia tan bien en las ausencias que ha exigido este trabajo.

Gracias papá, por tu apoyo y disponibilidad perennes a pesar de la distancia. Gracias a mis hermanos, Paco y Esther, por soportar mi rol de “hermana empollona” y, sobre todo, por compartir todos los avatares de mi infancia y madurez con tanta incondicionalidad y amor. Y a Patri, Víctor y el pequeño Isaac, maravillosa familia que crece.

Gracias a Luis, Maribel, Isabel y Marina, por acogerme con los brazos abiertos y hacerme sentir una más.

Gracias a mi “yaya” querida, el poso de tu amor en mi infancia y juventud me acompañará por siempre.

Gracias a mis amigos, por llenar mi vida de risas. Gracias Mariángeles, tu amistad incondicional, atemporal e infinita es un pilar fundamental en mi andadura; gracias Laura, por tu lección vital, que tengo muy presente en mi día a día; Tomás y Bárbara, vuestro excepcional ejemplo no deja de recordarme quién soy también aquí dentro; Fabricio, por ser siempre una inspiración. “Negritos”, “Amistades Peligrosas”, Tasos, Jorge, Ana, Mariajo... gracias por vuestro acompañamiento siempre y por entender mis ausencias en esta etapa con paciencia infinita.

Gracias a mis adorados hijos, Dani y Leo, sin duda quienes han hecho el mayor esfuerzo para la consecución de este trabajo. Entre “Mamá, al estudio no”, “Mamá está estudiando un bicho para curar a los niños”, “Mamá ¿cuándo acabas de estudiar?” he conseguido, a pesar de vuestra corta edad, vuestra paciencia y comprensión en mis ratos de madre ausente. Y al esperado Guille, recibirte es la mejor motivación para el sprint final. Sois la ilusión de mi vida y mi fuente de máxima felicidad.

Por último, y por encima de todo, este trabajo está dedicado a Luis. Tu amor ha llenado de felicidad mi vida, y me da el sostén y la paz para abordar este proyecto y mil proyectos más. Gracias por tu paciencia infinita, tu comprensión absoluta y tu incondicional apoyo, en este trabajo y en la vida. Me siento absolutamente privilegiada de tenerte como compañero, amigo, confidente y como socio en el mayor “negocio” que nunca podría idear. Gracias por darme este hogar perfecto que me llena de felicidad.

## ABREVIATURAS

---





## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

---

### FÁRMACOS

ABZ: albendazol

FZL: furazolidona

MBZ: mebendazol

MTZ: metronidazol

NCS: niclosamida

NTX: nitazoxanida

PRM: paromomicina

PMT: pamoato de pirantel

PZQ: praziquantel

QNC: quinacrina

SCN: secnidazol

TBZ: tiabendazol

TNZ: tinidazol

### ÍNDICES NUTRICIONALES

IMC/E: índice de masa corporal para la edad

I. Shukla: índice de Shukla

I. Waterlow: índice de Waterlow

Peso/E: peso para la edad

P/T: peso para la talla

Talla/E: talla para la edad

## OTRAS ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ag: antígeno

AP: Atención Primaria

ARN: ácido ribonucleico

Bh: *Blastocystis hominis*

CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*): Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades de los Estados Unidos

DS: desviación estándar

ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*): enzoinmunoanálisis.

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*: Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

FR: factor de riesgo

FT: ficha técnica

Gi: *Giardia intestinalis*

GI: giardiasis intestinal

Hb: hemoglobina

ICT: inmunocromatografía

IFD: inmunofluorescencia directa

IFI: inmunofluorescencia indirecta

Ig A: inmunoglobulina A

Ig G: inmunoglobulina G

ME: Medicamentos Extranjeros

NADPH: (*nicotamide adenosine dinucleotide phosphate*): nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

OR: Odds Ratio

PCR (*polymerase chain reaction*): reacción en cadena de la polimerasa

PFOR: piruvato-ferredoxina-oxidoreductasa

RIC: rango intercuartílico

SAF: *sodium acetato formalina*

TTO: tratamiento

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

## ÍNDICE

---



RESUMEN.....	1
--------------	---

INTRODUCCIÓN.....	7
-------------------	---

INTRODUCCIÓN E IMPORTANCIA DE LA INFECCIÓN.....	9
EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA.....	10
TAXONOMÍA.....	10
MORFOLOGÍA Y CICLO VITAL.....	11
TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN.....	14
PATOGENESIS .....	16
INMUNIDAD .....	18
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	20
REPERCUSION A LARGO PLAZO .....	22
DIAGNÓSTICO .....	24
Base teórica de los diferentes métodos de diagnóstico de <i>Giardia intestinalis</i> en heces. ....	26
-Microscopía .....	26
-Técnicas de detección de antígenos microbianos .....	27
- Inmunofluorescencia.....	28
-Enzimoimmunoanálisis.....	29
- Inmunocromatografía .....	30
-Biología molecular .....	32
TRATAMIENTO .....	32
Tratamiento de primera línea: 5-nitroimidazoles .....	34
- Metronidazol .....	34
- Otros nitroimidazoles: tinidazol, ornidazol, secnidazol.....	35

Tratamientos de segunda línea .....	36
- Otros nitrocompuestos: furazolidona, nitazoxamida.....	37
- Benzimidazoles .....	38
- Quinacrina .....	39
- Paromomicina.....	40
.- Otros.....	40
Otros tratamientos .....	41
- Dieta sin lactosa .....	41
- Terapia probiótica .....	42
- Tratamientos comunitarios .....	42
Indicación de tratamiento.....	42
<b><i>HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....</i></b>	<b><i>47</i></b>
HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	49
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	51
Objetivos primarios .....	51
Objetivos secundarios .....	53
<b><i>MATERIAL Y MÉTODOS.....</i></b>	<b><i>54</i></b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	57
Plan de trabajo .....	57
Fase I: Fase retrospectiva .....	57
Fase II: Fase prospectiva.....	57
DESCRIPCIÓN DE LAS FASES DEL ESTUDIO .....	60

1. Estudio retrospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Revisión de la práctica clínica. .	60
2. Estudio prospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Propuesta de protocolo de actuación clínica y seguimiento .....	60
3. Valoración de la repercusión nutricional. Estudio prospectivo de cohortes .....	61
4. Análisis de la utilidad de las técnicas diagnósticas disponibles: detección rápida de antígeno de Giardia intestinalis por inmunocromatografía frente a la microscopía.....	62
5. Análisis del uso y conocimiento de fármacos anti-giardíacos en los diferentes niveles asistenciales en el ámbito nacional.....	62
POBLACIÓN DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES .....	63
Población principal de estudio.....	63
Criterios de selección .....	63
Otras poblaciones estudiadas .....	63
Estudio de cohortes para valoración nutricional .....	63
Estudio de ICT frente a la microscopía .....	64
Encuesta nacional de uso de anti-giardíacos.....	65
MATERIALES Y MÉTODOS. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO .....	65
Protocolo normalizado de estudio de giardiasis intestinal, integrado en el protocolo de Adopción Internacional o del Inmigrante Reciente .....	65
Estudio de muestras fecales .....	67
Recolección de muestras .....	67
Examen macroscópico y procesamiento general.....	67
Técnica de concentración de Ridley .....	68
Test de ICT para la detección de antígeno de Giardia intestinalis en muestras fecales ....	69
Rangos de laboratorio .....	72
Valoración de la eficacia y seguridad farmacológicas .....	74
Valoración nutricional .....	75



Realización de encuesta nacional entre profesionales.....	78
LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	78
ASPECTOS ÉTICOS .....	79
Consentimiento informado.....	79
Evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica.....	81
Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y del.....	81
Hospital Carlos III.....	81
Clasificación de la AEMPS .....	81
Confidencialidad de los datos .....	82
ESTADÍSTICA .....	82
Criterios de valoración.....	82
Estudio retrospectivo y prospectivo de los pacientes con giardiasis intestinal.....	82
Valoración nutricional .....	83
Valoración de ICT frente a la microscopía .....	83
Encuesta a profesionales sobre fármacos anti-giardíacos .....	83
Análisis estadístico .....	84

## **RESULTADOS..... 87**

### **RESULTADOS FASE 1. ESTUDIO DE PACIENTES CON GIARDIASIS INTESTINAL. REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA..... 89**

DATOS CLÍNICOS .....	94
ALTERACIONES ANALÍTICAS .....	95
SITUACIÓN PONDERO-ESTATURAL .....	96
DIAGNÓSTICO.....	96

Número de series precisas para el aislamiento.....	96
CO-INFECCIÓN POR OTROS PARÁSITOS.....	98
COMORBILIDAD.....	100
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.....	100
Factores asociados a la refractariedad al tratamiento con metronidazol.....	104
TRATAMIENTOS ERRADICADORES.....	107
Análisis por fármaco utilizado.....	110
- metronidazol: .....	110
- Otros fármacos: .....	111
 <i>RESULTADOS DE LA FASE 2. ESTUDIO PROSPECTIVO DE PACIENTES CON GIARDIASIS INTESTINAL. PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA Y MONITORIZACIÓN DEL MISMO.</i>	
.....	113
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	113
DATOS CLÍNICOS.....	116
ALTERACIONES ANALÍTICAS.....	119
SITUACIÓN PONDERO-ESTATURAL.....	120
DIAGNÓSTICO.....	120
CO-INFECCIÓN POR OTROS PARÁSITOS.....	120
RESISTENCIA AL TRATAMIENTO.....	121
EXPRESIVIDAD CLÍNICA.....	125
RESULTADOS TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO TERAPEÚTICO PROPUESTO.....	127
 <i>RESULTADOS FASE 3. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO.....</i>	
<i>ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN NUTRICIONAL.....</i>	<i>129</i>
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	129
ALTERACIONES ANALÍTICAS.....	132

ÍNDICES NUTRICIONALES .....	133
Comparación de peso, talla e índices nutricionales en situación basal.....	133
Recuperación pondero-estatural (“CATCH-UP”).....	135
Asociación de la repercusión pondero-estatural con otras variables .....	140
-Edad .....	140
-Clínica:.....	143
<i>RESULTADOS FASE 4. ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN RÁPIDA DE ANTÍGENO DE GIARDIA</i> <i>INTESTINALIS POR INMUNOCROMATOGRAFÍA VS MICROSCOPIA. ....</i>	<i>145</i>
<i>RESULTADOS FASE 5. VALORACIÓN DEL USO DE FÁRMACOS ANTIGIARDIÁSICOS EN LOS</i> <i>DIFERENTES NIVELES ASISTENCIALES. ....</i>	<i>147</i>
ENCUESTA A NIVEL NACIONAL. ....	147
CARACTERÍSTICAS DE LOS ENCUESTADOS .....	147
DIAGNÓSTICO .....	148
Actitud ante la sospecha clínica de giardiasis intestinal .....	148
Métodos diagnósticos disponibles .....	150
TRATAMIENTO EMPÍRICO .....	151
Fármaco de primera línea utilizado como tratamiento empírico .....	151
TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA.....	152
Fármacos de primera línea utilizados en caso de confirmación microbiológica.....	152
Adecuación de las dosis administradas .....	153
Metronidazol: .....	154
Mebendazol:.....	155
Tinidazol: .....	155
Albendazol: .....	155
INDICACIONES DE TRATAMIENTO .....	156

Selección de pacientes a tratar .....	156
SEGUIMIENTO POR LOS PROFESIONALES TRAS EL TRATAMIENTO DE LA GIARDIASIS .....	159
Estudios después del primer ciclo de tratamiento.....	159
Seguimiento en Consulta después del tratamiento de la giardiasis intestinal.....	159
TRATAMIENTO EN CASO DE FRACASOS TERAPEÚTICOS.....	160
CONOCIMIENTO Y ACCESO A FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA .....	162
Conocimiento de los médicos encuestados sobre los diferentes fármacos de segunda línea .....	162
Efectos adversos encontrados por los profesionales con fármacos de segunda línea.....	163
Acceso a los fármacos a través de Medicamentos Extranjeros .....	164
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>165</b>
DISCUSIÓN.....	167
Prevalencia de la enfermedad .....	167
Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con giardiasis intestinal.....	169
Características epidemiológicas.....	169
Manifestaciones clínicas.....	170
Factores asociados a la expresividad clínica.....	171
Alteraciones analíticas.....	173
Situación nutricional y repercusión analítica .....	173
Limitaciones para la valoración nutricional .....	173
Situación nutricional basal.....	174
Crecimiento compensatorio o “Catch-up” pondero-estatural .....	175
Factores relacionados con la repercusión nutricional de la giardiasis intestinal.....	179

Alteraciones analíticas.....	182
Abordaje diagnóstico.....	184
Diagnóstico de giardiasis intestinal.....	185
Indicación de tratamiento.....	191
Tratamiento. Fracasos terapéuticos.....	192
Tratamiento de primera línea.....	192
Fracaso terapéutico al tratamiento con metronidazol .....	194
Actitud ante fracasos terapéuticos .....	201
Protocolo de actuación terapéutica propuesto.....	210
LIMITACIONES .....	211

## ***APLICABILIDAD CLÍNICA, EVOLUCIÓN DEL PROYECTO Y LÍNEAS FUTURAS.... 215***

APLICABILIDAD CLINICA .....	217
Propuesta de un Protocolo diagnóstico-terapéutico eficaz para manejo de giardiasis intestinal en niños .	217
Difusión del conocimiento de la repercusión de la giardiasis en la población infantil inmigrante	217
Definición de los pacientes con indicación terapéutica .....	217
Técnicas diagnósticas para GI de elección y su valor en la clínica .....	218
Propuesta de un Algoritmo Terapéutico de utilidad clínica .....	219
Recomendaciones de seguridad en el seguimiento de la giardiasis intestinal .....	221
Sensibilización mediante encuesta de actuación de profesionales .....	221
Impacto de los resultados del estudio en Salud Pública.....	222
<b><i>Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal en niños.</i></b>	<b>224</b>
EVOLUCIÓN DEL PROYECTO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS .....	225

CONCLUSIONES.....	227
-------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA.....	233
-------------------	-----

ANEXOS.....	251
-------------	-----

Anexo 1. Hoja de recogida de datos de pacientes con giardiasis intestinal. ....	253
Anexo 2. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal. ....	255
Anexo 3. Protocolo de manejo del niño adoptado internacionalmente. ....	257
Unidad de Adopción Internacional. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. ....	257
Anexo 4. Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. ....	259
Anexo 5. Certificado de Buenas Prácticas Clínicas Hospital Carlos III. ....	261
Anexo 7. Clasificación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.....	265
Anexo 8. Autorización por parte de la Comisión de Investigación IdiPAZ –Hospital La Paz .....	267
Anexo 9 -. Autorización por parte de CEIC –Hospital La Paz.....	269
Anexo 10 - Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica a la creación de red.GIp..	271
Anexo 11 – Comparativa de estudios.....	272
Anexo 12 - Resumen de resultados.....	274
Anexo 13 - Protocolo Definitivo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal en niños. ....	300



## ÍNDICE DE TABLAS

---

<i>Tabla 1 - Caracterización molecular de los diferentes genotipos de Giardia.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabla 2 - Síntomas de la giardiasis intestinal aguda sintomática.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 3 - Manifestaciones clínicas de la giardiasis intestinal crónica .....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 4 – Comparativa de los diferentes tipos de técnicas disponibles para el diagnóstico de Giardia intestinalis. ....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 5. Técnicas diagnósticas de detección de antígeno parasitario de Giardia intestinalis publicadas por los CDC.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 6 – Eficacia de los fármacos anti giardiáticos reportada, a dosis infantiles y de adultos.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 7 – Fármacos disponibles por vía oral con acción anti giardiática. Tratamientos de primera elección .....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 8 - Fármacos disponibles por vía oral con acción anti giardiática. Alternativas terapéuticas.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 9 – Esquema de las líneas de trabajo del estudio.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 10 – Cronograma del estudio.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 11 – Definición de anemia por edades según criterios de la OMS.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 12 – Definición de ferropenia por edades y sexo según criterio de la OMS. ....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 13 – Niveles normales de inmunoglobulinas según la edad .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 14 – Indicadores nutricionales en relación a peso y talla .....</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 15 – Distribución de los pacientes por países (fase retrospectiva).....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 16 – Distribución de los pacientes por regiones geográficas (fase retrospectiva). ....</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 17 – Situación de institucionalización previa o antecedentes de casos familiares de giardiasis intestinal. ....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 18 – Relación de tiempo transcurrido entre la llegada a España y el primer aislamiento de Giardia intestinalis. ....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 19 – Relación de síntomas referidos en niños con giardiasis intestinal ordenados por frecuencia.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabla 20 – Pacientes con retraso pondero-estatural. Fase retrospectiva. ....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 21 – Número de series, de 3 muestras, necesarias para el aislamiento de Giardia intestinalis al diagnóstico. ....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 22 – Tabla 2x2 comparando la detección de antígeno de Giardia intestinalis en heces y la microscopía.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 23 – Relación del número de especies de otros parásitos aislados en la primera muestra con aislamiento positivo de Giardia intestinalis. ....</i>	<i>98</i>



<i>Tabla 24 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos aislados en heces junto a Giardia intestinalis en la muestra de diagnóstico. ....</i>	<i>99</i>
<i>Tabla 25 – Respuesta al tratamiento en relación a los niveles de IgA. ....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 26 – Tratamientos de primera línea utilizados.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 27 – Análisis univariante de asociación con la refractariedad al tratamiento. ....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 28 – Chi-cuadrado para la respuesta al tratamiento de primera línea en relación a la existencia de hermanos también infectados con Gi en el momento del aislamiento. ....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 29 – Análisis multivariante de los factores de riesgo para presentar giardiasis refractaria al tratamiento. ....</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 30 – Detalle de los tratamientos recibidos tras el fracaso del tratamiento de primera línea con metronidazol. ....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 31 – Tratamientos finales que consiguieron la erradicación en pacientes refractarios a terapia de primera o segunda línea.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 32 – Respuesta al tratamiento con uno o varios ciclos de metronidazol.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 33 – Respuesta a otros fármacos de segunda línea diferentes de metronidazol a altas dosis.. ....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 34 – Distribución de los niños adoptados por países de procedencia (fase prospectiva). ....</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 35 – Distribución de los casos de menores adoptados por áreas geográficas de origen (fase prospectiva). ....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 36 – Tiempo transcurrido hasta el primer aislamiento de Giardia intestinalis (fase prospectiva). ....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 37 – Relación de síntomas referidos en los pacientes sintomáticos (fase prospectiva).....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 38 – Mediana de edad de los pacientes en función a la presencia de síntomas. ....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 39 – Distribución de los pacientes sintomáticos en función a rangos de edad .....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 40 – Datos analíticos (fase prospectiva). ....</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 41 – Número de series de heces necesarias para el aislamiento de Giardia intestinalis al diagnóstico (fase prospectiva). ....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 42 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos aislados en heces junto a Gi en la muestra de diagnóstico (fase prospectiva).....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 43 – Análisis univariante de la asociación entre el origen geográfico, presencia de síntomas y coinfección parasitaria con la resistencia (muestra fase retrospectiva + fase prospectiva). Resumen de datos con asociación estadísticamente significativa. ....</i>	<i>122</i>
<i>Tabla 44 – Análisis multivariante para factores de riesgo para presentar Giardia intestinalis refractaria a los tratamientos de primera línea.....</i>	<i>123</i>

<i>Tabla 45 – Asociación entre la presencia de otros parásitos patógenos y la refractariedad de Giardia intestinalis a los tratamientos habituales. ....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 46 – Análisis univariante de factores asociados con giardiasis intestinal sintomática .....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 47 – Comparación de homogeneidad entre los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a Giardia intestinalis en el momento inicial. ....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 48 – Distribución por edades entre los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a Giardia intestinalis. ....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 49 – Comparación de valores antropométricos iniciales entre pacientes expuestos y no expuesto a Giardia intestinalis. ....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 50 - Comparación de homogeneidad entre los grupos de adoptados con Giardia intestinalis sensible o refractaria al tratamiento en el momento inicial .....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 51 - Distribución por edades entre los grupos de adoptados con Giardia intestinalis sensible o refractaria al tratamiento.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 52 - Comparación de valores antropométricos iniciales entre adoptados con Giardia intestinalis sensible o refractaria al tratamiento. ....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 53 – Presencia de anemia o ferropenia en los grupos estudiados.....</i>	<i>132</i>
<i>Tabla 54 – Valoración nutricional en situación basal y durante el seguimiento a 6 y 12 meses. ....</i>	<i>133</i>
<i>Tabla 55 – Comparación índices nutricionales (Z score) entre pacientes expuestos y no expuestos a Giardia intestinalis. ....</i>	<i>134</i>
<i>Tabla 56 – Comparación de los índices nutricionales (Z score) entre pacientes parasitados por Giardia intestinalis sensible o refractaria a los tratamientos de primera línea. ....</i>	<i>134</i>
<i>Tabla 57 – Clasificación según los grados de desnutrición.....</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 58- Comparación de la recuperación de índices nutricionales a los 6 y 12 meses en adoptados con y sin Giardia intestinalis. ....</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 59 – Comparación de la recuperación de índices nutricionales en pacientes parasitados por Giardia intestinalis sensible o refractaria o no refractaria a los tratamientos habituales. ....</i>	<i>138</i>
<i>Tabla 60 – Análisis de la velocidad de crecimiento tras 12 meses de seguimiento. ....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 61 – Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal. ....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 62 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal. ....</i>	<i>141</i>
<i>Tabla 63 - Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con Giardia intestinalis sensible o resistente al tratamiento. ....</i>	<i>142</i>

<i>Tabla 64– Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con Giardia intestinalis sensible o refractaria al tratamiento. ....</i>	<i>143</i>
<i>Tabla 65 – Análisis de la situación nutricional basal en función a la presencia o ausencia de síntomas. ....</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 66 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en función a la presencia o ausencia de síntomas. ....</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 67 – Resultados del test rápido de inmunocromatografía para detección de antígeno de Giardia intestinalis frente a la microscopía. ....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 68 – Análisis de los resultados obtenidos con la inmunocromatografía frente a la microscopía en las muestras estudiadas. ....</i>	<i>146</i>
<i>Tabla 69 – Valores de validez y seguridad obtenidos al valorar el test de inmunocromatografía frente a la microscopía y concordancia entre ambas técnicas. ....</i>	<i>146</i>
<i>Tabla 70 – Puesto de trabajo desempeñado por los participantes en el momento de la encuesta. ....</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 71 – Distribución geográfica de los profesionales participantes en la encuesta. ....</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 72 - Actitud de los profesionales ante la sospecha clínica de giardiasis intestinal. ....</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 73 – Técnicas diagnósticas disponibles de los profesionales para el diagnóstico de Giardia intestinalis. ....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 74. Fármaco utilizado por los profesionales para tratamiento empírico según puesto de trabajo. ....</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 75 – Tratamientos de primera línea utilizados por los profesionales en caso de confirmación microbiológica de Giardia intestinalis. ....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 76. Otros tratamientos utilizados de primera línea por los profesionales para infección por Giardia intestinalis. ....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 77. Adecuación de dosis en el tratamiento anti giardiásico. Análisis por puesto de trabajo. ....</i>	<i>153</i>
<i>Tabla 78 – Adecuación de dosis usadas por los profesionales para el tratamiento anti giardiásico. Análisis por fármaco. ....</i>	<i>154</i>
<i>Tabla 79. Análisis del uso de diferentes pautas de metronidazol por los profesionales. ....</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 80. Indicaciones de tratamiento. Análisis global y por puesto de trabajo. ....</i>	<i>156</i>
<i>Tabla 81. Diferentes combinaciones de indicaciones de tratamiento de Giardia intestinalis seleccionadas por los profesionales. ....</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 82 – Estudio microbiológico realizado por los profesionales tras el primer ciclo de tratamiento. ....</i>	<i>159</i>
<i>Tabla 83 – Seguimiento en consulta después del primer ciclo de tratamiento. ....</i>	<i>160</i>
<i>Tabla 84. Actitud terapéutica de los profesionales ante un fracaso terapéutico. ....</i>	<i>161</i>
<i>Tabla 85. Fármacos de segunda línea utilizados por los profresionales con mayor frecuencia. ....</i>	<i>161</i>

<i>Tabla 86 – Fármacos de segunda línea usados alguna vez por los profesionales. Análisis global y por puesto de trabajo.....</i>	<i>162</i>
<i>Tabla 87. Efectos adversos encontrados de los fármacos antihipertensivos.....</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 88. Uso de Medicamentos Extranjeros por los profesionales en función al puesto de trabajo.....</i>	<i>164</i>
<i>Tabla 89- Resumen de los datos de tratamientos alternativos publicados.....</i>	<i>275</i>

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1 - Morfología de quistes y trofozoitos de Giardia intestinalis. ....	12
Figura 2 - Ciclo infectivo de Giardia intestinalis.....	13
Figura 3 – Ciclo vital de Giardia intestinalis.....	14
Figura 4. Hiperplasia folicular linfoide de íleon terminal .....	17
Figura 5. Trofozoitos de Giardia intestinalis entre las vellosidades de la mucosa duodenal. ....	18
Figura 6 – Implicación del sistema inmune contra la infección por Giardia intestinalis en la luz intestinal. ....	19
Figura 7 – Detección de antígeno por técnica de inmunofluorescencia directa e indirecta. ....	28
Figura 8 – Detección de antígeno por técnica de enzoinmunoanálisis (ELISA). ....	29
Figura 9 – Prueba de inmunocromatografía para detección de antígeno. ....	30
Figura 10 – Instrucciones de uso de test de inmunocromatografía de flujo lateral para detección de antígeno de Giardia intestinalis CerTest Crypto-Giardia Combo Card Test® (Certest-Biotec).....	70
Figura 11 – Mapa con la distribución de pacientes por regiones geográficas.....	91
Figura 12 – Gráfico con la distribución de pacientes por regiones geográficas. ....	92
Figura 13 – Relación de pacientes con giardiasis intestinal sintomáticos y asintomáticos.....	94
Figura 14 – Representación de pacientes co-infectados con otros parásitos respecto al total y proporción de parásitos patógenos.....	99
Figura 15 – Algoritmo de estudio de pacientes a la respuesta a metronidazol como tratamiento de primera línea. ....	103
Figura 16 – Distribución de pacientes sintomáticos y asintomáticos en las fases retrospectiva y prospectiva. ....	116
Figura 17 – Respuesta de los síntomas tras el tratamiento. ....	119
Figura 18 – Eficacia obtenida con la aplicación del Protocolo terapéutico propuesto. ....	128
Figura 19 – Distribución de los encuestados según su formación previa. ....	147
Figura 20 – Actitud de los profesionales ante sospecha clínica de giardiasis intestinal. ....	150
Figura 21. Indicaciones de tratamiento por los médicos encuestados. ....	157
Figura 22. Seguimiento clínico y microbiológico tras el tratamiento.....	160

## RESUMEN

---



### Contexto y justificación

La giardiasis intestinal (GI) es una infección muy prevalente entre la población infantil mundial. La certeza actual de sus repercusiones a largo plazo, pondero-estaturales y neuro-cognitivas, incluso de la infección asintomática, la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas y el incremento de fracasos a los tratamientos habituales, hace imprescindible un nuevo replanteamiento de las actitudes diagnóstico-terapéuticas válidas hasta ahora, incluyendo los fármacos anti-giardíasicos para los fracasos terapéuticos.

### Material y métodos

Se plantea un estudio integral en una muestra de gran tamaño, de niños adoptados o inmigrantes recientes, estructurado en diferentes líneas de trabajo.

1. Estudio observacional retrospectivo en una muestra muy representativa de pacientes, analizando la eficacia y tolerabilidad de diferentes fármacos de primera y segunda línea y las características clínicas y epidemiológicas de los niños con giardiasis refractaria, para establecer factores de riesgo que nos permitan detectar pacientes con mayor susceptibilidad.
2. Elaboración de un protocolo diagnóstico-terapéutico que se implementa de forma prospectiva durante 3 años; analizando características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con GI y evaluando la eficacia y tolerabilidad de los fármacos.
3. Estudio prospectivo de la validez y seguridad de un test de inmunocromatografía (*Certest Combo Crypto-Giardia CARD TEST®*, *Certest-Biotec*) para la detección de antígeno de *Giardia intestinalis* (Gi) en heces, y determinación de su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad.
4. Estudio de cohortes prospectivo con seguimiento a un año, evaluando la situación nutricional en pacientes con GI frente a un grupo comparable de menores también adoptados, pero no infectados.
5. Análisis del conocimiento y uso de los fármacos anti-giardíasicos de segunda línea entre los profesionales de todas las áreas asistenciales mediante una encuesta nacional.



## Resumen

### Resultados

**La prevalencia de GI en esta población es del 9,21%.** Uno de cada 4 niños con GI no presenta clínica. La presencia de sintomatología se asocia con la institucionalización ( $p=0,04$ ) con anemia ( $p=0,004$ ) y ferropenia ( $p=0,047$ ).

**La tasa de fracasos en este grupo de pacientes a un primer ciclo de metronidazol es del 25%.** Los pacientes provenientes de América Latina-Caribe, presentan mayor riesgo de fracaso terapéutico (OR 3,12); los de menor riesgo son los originarios de Europa del Este. Tienen además un mayor riesgo de presentar *Gi* refractaria los pacientes sintomáticos (OR 1,68) y co-infectados por otros parásitos (OR=1,46); especialmente en casos de co-infección por *Hymenolepis nana* ( $p=0,025$ ). El uso de quinacrina en nuestra experiencia erradica la infección en todos los casos, que fracasaron con dos ciclos de metronidazol, con buena tolerancia y aceptación por los pacientes.

**El estudio microbiológico de una serie de tres muestras alternas de heces evidencia una Sensibilidad para el diagnóstico de *Gi* del 75%, incrementándose hasta el 93,3% si se recogen 3 series de 3 muestras.** La determinación de Ag en heces por inmunocromatografía presenta una baja Sensibilidad (68,4%) pero un elevado valor predictivo negativo (97,6%); considerándolo un buen test de screening en una población con prevalencia como la nuestra.

Encontramos una situación nutricional basal similar en niños con o sin infección por *Gi*, pero tras el tratamiento un mayor “catch-up” en los pacientes que presentaban previamente la infección. Los pacientes con GI refractaria a los tratamientos de primera línea presentan un retardo en este “catch-up”, que una vez erradicada, es incluso de mayor magnitud que en los pacientes con GI sensible. Los pacientes con GI asocian más frecuentemente anemia y ferropenia ( $p<0,001$ ). No encontramos mayor afectación nutricional en menores de 2 años o en los niños sintomáticos.

La encuesta de profesionales evidencia que metronidazol es el fármaco más utilizado y difundido entre los profesionales, con un conocimiento de los fármacos de segunda línea muy limitado. Un porcentaje no despreciable de pacientes según la intención de tratar de los profesionales queda infradiagnosticado e infratratado, incluyendo grupos de riesgo.

## Conclusiones

El resultado final de este trabajo es la **recomendación de un Protocolo Diagnóstico-Terapéutico definitivo para la GI en niños**; basado en **el tratamiento universal, la comprobación de la erradicación y la utilización de una pauta de fármacos anti-giardíasicos de espectro reducido: metronidazol, metronidazol plus y quinacrina**; permitiendo reservar los antiparasitarios de amplio espectro. La gran aplicabilidad clínica estimada, contribuirá a un importante descenso de la carga de enfermedad y de la repercusión deletérea a largo plazo en la población infantil, así como a un uso más racional de los fármacos antiparasitarios, con importante impacto en Salud Pública.

Durante el estudio se ha creado la **Red Nacional de Giardiasis Infantil: redGIp**, con la inclusión de profesionales de todas las disciplinas que tratan niños con giardiasis y se han sentado las bases de la investigación futura en cuanto a cepas parasitarias, factores genéticos o ambientales y respuestas terapéuticas.



## INTRODUCCIÓN

---



## INTRODUCCIÓN E IMPORTANCIA DE LA INFECCIÓN

---

*Giardia intestinalis* (Gi), también conocida como *Giardia lamblia* o *Giardia duodenalis*, es un protozoo intestinal capaz de producir enfermedad diarreica esporádica o epidémica. Fue descrito por primera vez en el siglo XVIII por el microbiólogo danés, Antonie van Leeuwenhoek<sup>1</sup>. El interés en investigar su epidemiología, patogénesis y tratamiento se intensificó en las décadas de los años 60 y 70, a raíz de brotes importantes comunicados en Europa y Estados Unidos<sup>2-3</sup>. Es el parásito protozoario entérico más frecuente en el humano, y también el más común en animales domésticos, incluyendo ganado, perros y gatos.

Dentro de los humanos, la enfermedad se conoce como giardiasis intestinal (GI) que es una causa muy prevalente de enfermedad asociada al consumo de agua y alimentos contaminados con materias fecales, siendo el grupo etario pediátrico en el que presenta mayor relevancia, tanto por su frecuencia como por la mayor repercusión de la infección en este grupo de edad. La morbilidad y mortalidad asociadas a la diarrea protozoaria infantil más frecuente a nivel mundial, es importante. En cuanto al impacto económico, considerando sólo los costes directos en relación al tratamiento, se calculan del orden de 150 millones de dólares anuales<sup>4</sup>. La OMS estima que 3 billones de personas residen en lugares con una prevalencia de GI superior al 30%, y que hay casi un billón de casos de GI por año (especialmente en Asia, África y Latinoamérica), que contribuyen a los 2,5 millones de muertes anuales por diarrea<sup>5</sup>, reportándose cada año 500.000 nuevos casos<sup>6</sup>.

En los países desarrollados en los últimos años la epidemiología de la GI está cambiando, con un incremento de casos en relación con la inmigración y con los viajes internacionales a los países con alta endemicidad<sup>7</sup>. Por ejemplo en Estados Unidos se comunican anualmente 20.000 nuevos casos.

Clásicamente, a pesar de su frecuencia, la OMS no la había considerado dentro de la *Iniciativa de Enfermedades Desatendidas*, por su dinámica patogénica muy diferente al resto de enfermedades de este grupo. Pero dado su vínculo común con la pobreza y el impacto demostrado en la Salud Pública de los países más desfavorecidos, el abordaje actual de la OMS es englobar de forma integral todas estas enfermedades, por lo que la GI ha sido incluida en la *Iniciativa OMS de las Enfermedades Desatendidas* en el año 2004(4). Con la inclusión reciente de la GI entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria,

## Introducción

en 2015 en nuestro país<sup>8</sup>, tendremos a partir de ahora una estimación más real de la verdadera prevalencia en nuestro medio.

## EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

---

La GI presenta una distribución mundial<sup>9</sup>, siendo especialmente común en zonas con deficientes condiciones sanitarias y donde el tratamiento del agua es limitado. Las tasas de prevalencia de *Gi* oscilan entre 1-7% en países desarrollados y entre 5-50%, probablemente subestimada, en países en vías de desarrollo<sup>10</sup>. Así se ha descrito una prevalencia del 15,9% en Nicaragua; del 19,6% en Brasil; del 18,5% en Ecuador; 4,7% en Perú; 3,7% en Argentina; 13,7% en Nepal y 2,2% en Tailandia; considerando la limitación de que estos datos no son prevalencias nacionales sino las encontradas en estudios locales, generalmente en áreas rurales y en poblaciones no homogéneas. En estos países se evidencian las mayores tasas de infección en menores de 5 años y en orfanatos, guarderías, etc., donde la prevalencia puede alcanzar hasta el 90%. En algunas zonas de Europa y América se han descrito prevalencias menores (<1%)<sup>11</sup>. En España, Cardona encuentra prevalencias en niños entre 1,5-5,3%<sup>12</sup>. Los grupos de riesgo para GI incluyen lactantes y niños pequeños, adoptados internacionales, viajeros, inmunodeprimidos (susceptibilidad especial en pacientes con SIDA, hipogammaglobulinemia y malnutridos) y pacientes con fibrosis quística.

En un porcentaje alto estos pacientes están asintomáticos, hasta tal punto que se ha identificado en diferentes estudios con mayor frecuencia en individuos sin clínica que en individuos con diarrea aguda<sup>9,13</sup>.

## TAXONOMÍA

---

Existen seis géneros de parásitos flagelados que parasitan el tracto intestinal en humanos. Entre éstos, se consideran patógenos en humanos: *Giardia intestinalis*, *Dientamoeba fragilis* y *Trichomonas vaginalis*. Se consideran no patógenos *Chilomastix mesnili*, *Enteromonas hominis*, *Retortamonas intestinales* y *Trichomonas hominis*<sup>14</sup>.

Se ha realizado una exhaustiva revisión recientemente sobre la taxonomía de *Gi*. Ha recibido los nombres de *Giardia intestinalis*, *Giardia lamblia* y *Giardia duodenalis*. Actualmente *Giardia duodenalis* se considera el nombre aceptado desde el punto de vista taxonómico para la especie implicada en las infecciones en humanos. Sin embargo, dada la gran aceptación en nuestro medio del término *Giardia intestinalis* (*Gi*), con un uso mucho más extendido a día de hoy que las otras nominaciones, hemos adoptado esta denominación para nuestro estudio. Se conocen 6 especies de *Giardia*, según su morfología y el huésped susceptible: *G. agilis*, *G. ardeae*, *G. muris*, *G. microti*, *G. psittaci* y *G. duodenalis*<sup>9</sup>.

Recientemente la posibilidad de análisis genotípico ha ampliado el conocimiento taxonómico de este microorganismo, siendo actualmente objeto de intenso debate científico. Basándose en la biología molecular, el género *Giardia* se ha subdividido en genotipos mayores que contienen subgenotipos. Actualmente *Gi* se considera como un complejo que agrupa 8 genotipos (genotipos A-H) con acusadas diferencias en rango, especificidad de hospedadores, virulencia y distribución geográfica. Hasta el momento sólo se han demostrado infectivos para el hombre los genotipos A y B, aunque estas variantes también han sido halladas en animales de producción y de compañía, teniendo por lo tanto potencial zoonótico<sup>9,15</sup>. El genotipo A se ha asociado con aislamientos en animales y humanos, mientras que el genotipo B se ha asociado típicamente con aislamientos en humanos. Existe evidencia creciente que demuestra que el perfil genético de *Gi* determina su patogenicidad; infecciones experimentales en modelos murinos han demostrado que su patogenicidad es genotipo-dependiente<sup>16-17</sup>. En humanos, las infecciones causadas por el genotipo A parecen estar más relacionadas con la presencia de síntomas clínicos y enfermedad aguda, y el genotipo B con infección asintomática y enfermedad crónica, no estando aún esta asociación suficientemente demostrada<sup>18-19</sup>. Aunque hasta el momento se dispone de pocos datos, la posibilidad del análisis molecular de los diferentes genotipos y subgenotipos aclarará esta relación y permitirá también comprender mejor la resistencia de *Gi* a los fármacos<sup>20-21</sup>.

## MORFOLOGÍA Y CICLO VITAL

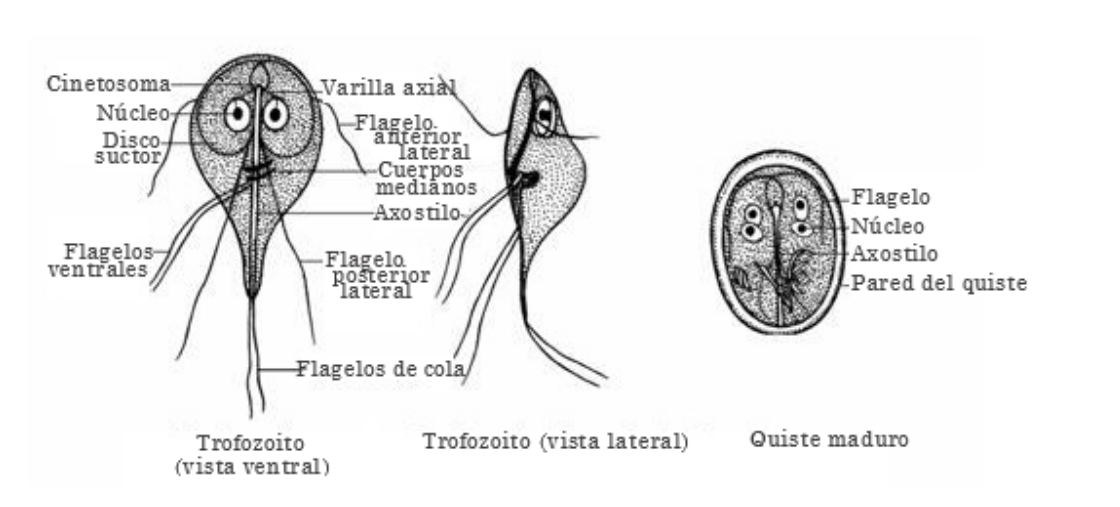
---

*Giardia intestinalis* es un protozoo flagelado cuyo ciclo vital se compone de 2 estadios: trofozoitos y quistes. Los quistes miden 8-10 mm de diámetro, con morfología ovalada y poseen 4 núcleos. Son la forma de presentar la resistencia y la responsable de transmisión por la ingesta. El cuerpo del trofozoito tiene forma de lágrima y mide 10-20 mm de longitud y 5-15 mm de ancho. Los trofozoitos de *Gi*



## Introducción

contienen 2 núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y 4 pares de flagelos (2 anteriores, 2 posteriores, 2 ventrales y 2 caudales), con función de motilidad celular. La estructura ventral en forma de disco bilobulado le permite la fijación a la superficie del epitelio intestinal. El trofozoito es la forma vegetativa que se alimenta y se reproduce. Se alimenta por fagocitosis y pinocitosis del contenido intestinal a través de su superficie dorsal. Se reproduce por división binaria longitudinal, no sexual, tan rápido que en poco tiempo pueden producirse millones de parásitos (*figura 1*).



**Figura 1 - Morfología de quistes y trofozoitos de *Giardia intestinalis*.**

(Hallen, 2004)

Los quistes, una vez ingeridos, descienden por el tracto digestivo superior hasta el estómago, donde se reblandece su pared quística mediante la acción de los jugos gástricos. La pared se rompe en el duodeno, dando lugar cada quiste a 2 trofozoitos. Los trofozoitos se multiplican por fisión binaria longitudinal y permanecen en la luz del intestino delgado donde se pueden encontrar en forma libre o adheridos al borde en cepillo del epitelio intestinal gracias a su disco suctor, colonizando la luz del duodeno y del yeyuno proximal, pero sin invadir la mucosa epitelial, esto es lo que le caracteriza como parásito luminal. La colonización del intestino es un prerrequisito necesario para que se produzca el cuadro diarreico.

Los trofozoitos que no se adhieren, son arrastrados por el tránsito intestinal hacia el colon, y vuelven a tomar la forma quística, favoreciendo este proceso de enquistación las sales biliares. El quiste es el estado que encontramos más comúnmente en las heces formadas, aunque puede encontrarse también como trofozoito cuando existe un tránsito intestinal acelerado. El trofozoito no presenta condiciones para sobrevivir al medio y se destruye. Los quistes en cambio pueden seguir siendo viables en el agua hasta dos meses después. Siendo un aspecto de extraordinaria importancia en Salud Pública que su viabilidad no suele afectarse por el empleo de cloro a las concentraciones que se utiliza para la potabilización de las aguas (figuras 2 y 3)<sup>10,22-24</sup>.

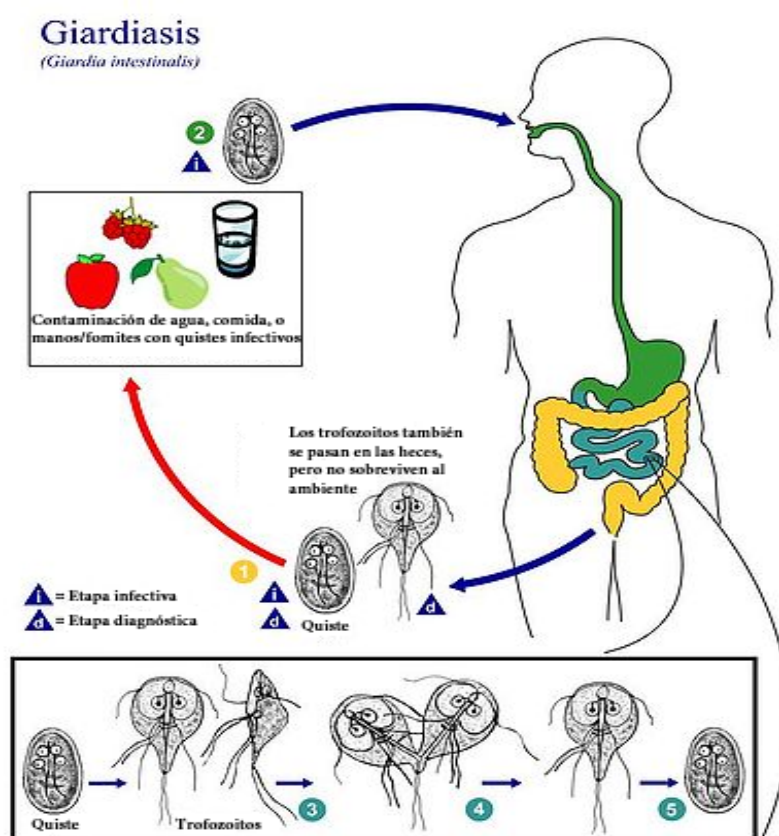


Figura 2 - Ciclo infeccioso de *Giardia intestinalis*.

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention. CDC's Division of Parasitic Diseases and Malaria. 2013.

## Introducción

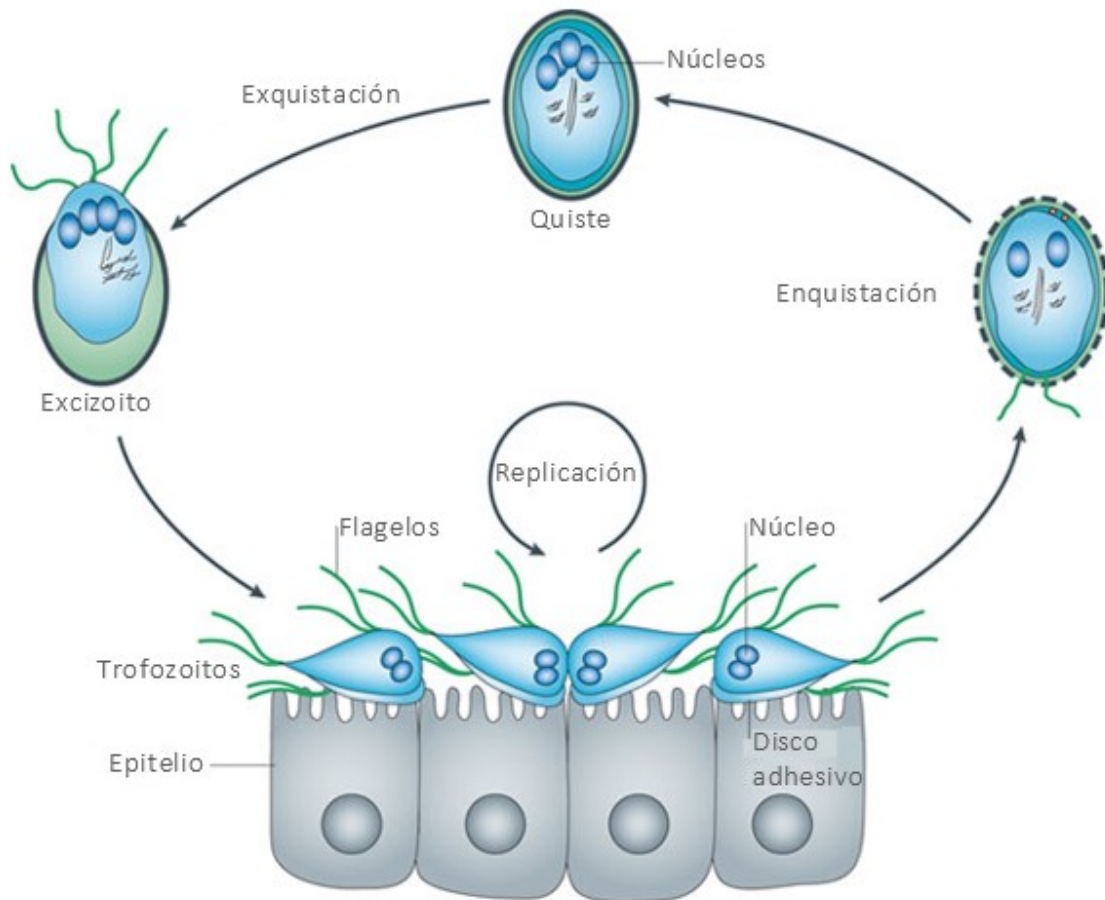


Figura 3 – Ciclo vital de *Giardia intestinalis*.  
(Ankaklev 2010)<sup>24</sup>

## TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

La transmisión de *Gi* puede producirse por tres rutas: agua contaminada, alimentos contaminados o transmisión fecal-oral. Es suficiente un inóculo de 10 a 100 quistes para producir la infección en humanos.

El agua es la mayor fuente de transmisión, siendo especialmente resistente en el agua fría. Los mamíferos acuáticos pueden infectarse y convertirse en fuentes de contaminación del agua, por eso uno de los grupos de riesgo son excursionistas que consumen agua que no ha sido tratada. Las aguas de

pozos suelen ser más seguras ya que la filtración del agua a través del suelo suele eliminar los quistes. Los quistes de *Gi* son refractarios a la cloración, por lo que los recuentos de coliformes bacterianos no son una medida fiable de la contaminación por *Gi*, e igualmente los viajeros internacionales que consumen agua tratada con hipoclorito sódico se exponen a la ingesta de quistes, lo que se puede evitar con el consumo de agua hervida.

En España se han descrito unas tasas de contaminación con quistes de *Gi* del 92,3% en las muestras de agua de río; 55,5% en muestras de agua de depósitos; 45,2% en muestras de agua de consumo con tratamiento mínimo y 26,9% en muestras de agua de consumo tratada por los Ayuntamientos solo mediante cloración<sup>23</sup>.

La transmisión a través de alimentos puede producirse por la ingestión de alimentos crudos o poco cocinados contaminados con quistes o por la ingesta alimentos cocinados contaminados después de la cocción.

La transmisión persona a persona puede ocurrir cuando el paciente infectado presenta incontinencia fecal y poca higiene, como en los centros de internamiento de menores<sup>25</sup>, siendo mayor el riesgo en aquellos niños con pañal. Igualmente, *Gi* puede transmitirse por vía heterosexual u homosexual cuando existe contacto anal-oral. Los pacientes asintomáticos, que se estiman hasta en 2/3 de los infectados, también eliminan quistes y son infectivos, pudiéndose mantener la excreción y ser infectivos durante meses.

La lactancia materna se asocia fuertemente como factor protector para sufrir diarrea sintomática por *Gi*, si bien generalmente no previene de la adquisición del parásito, ni del estado de portador crónico<sup>26</sup>.

Además de los 2 genotipos A y B, que pueden infectar a hombres y animales, existen otros 6 genotipos (C a H) que afectan a huéspedes no humanos (*tabla 1*). La mayor parte de los contagios se producen entre humanos, sin embargo la transmisión zoonótica también puede ocurrir<sup>27</sup>. Dada su heterogeneidad, el rol de los animales en la epidemiología de la infección en humanos es escasamente conocido<sup>9</sup>. Los genotipos A y B pueden infectar también a mamíferos no humanos. Se ha documentado claramente el rol de los castores en la transmisión de la infección a través del agua a los humanos, sin embargo el papel de los animales domésticos como perros y gatos es todavía incierto<sup>28</sup>.

## Introducción

Caracterización molecular	
Genotipos	Especies más frecuentemente infectadas
A-I	Humanos y animales (gatos, perros, animales de granja, ciervos, castores, ratas almizcleras, topos, cobayas, hurones)
A-II	Humanos (más frecuentemente que A-I)
A-III y A-IV	Exclusivamente animales
B	Humanos y animales (Ganado, chinchillas, castores, roedores)
C y D	Perros, coyotes
E	Vacas, cabras, cerdos, ovejas, alpacas
F	Gatos

**Tabla 1 - Caracterización molecular de los diferentes genotipos de *Giardia*<sup>9</sup>.**

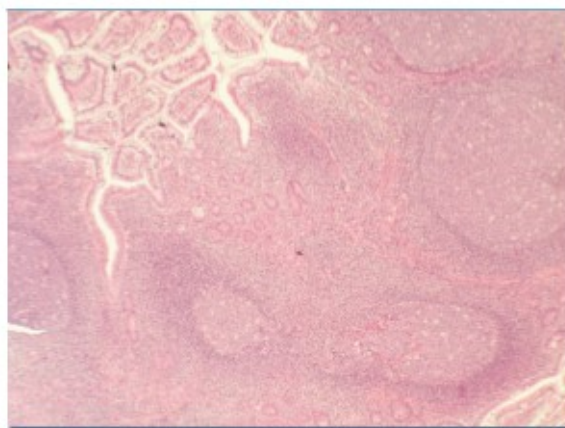
Existe una vacuna contra la infección por *Gi*, que se ha ensayado para perros, gatos y ganado, lo que hipotéticamente podría afectar a largo plazo a las tasas de prevalencia en humanos, si bien su utilidad real está aún por determinar, no habiendo demostrado hasta el momento eficacia suficiente<sup>29-31</sup>.

## PATOGÉNESIS

La patogénesis de los síntomas tampoco es bien conocida. La mayor parte de las alteraciones estructurales y funcionales de la GI se producen en el intestino delgado, por colonización del duodeno, sin invasión por los trofozoitos de la mucosa intestinal ni infiltración inflamatoria (salvo un ligero incremento intraepitelial de los linfocitos), formando un tapiz sobre la mucosa que puede limitar la superficie de absorción. Generalmente no se produce alteración de las vellosidades intestinales a la observación por el microscopio, aunque puede verse una atrofia leve o moderada y en los casos más severos una atrofia subtotal (*figuras 4 y 5*).

A veces puede observarse una hiperplasia de las criptas y un acortamiento de las microvellosidades. Pueden producirse pequeñas lesiones en el epitelio que aumenten la permeabilidad o modifiquen la

supervivencia celular. Pequeñas deficiencias enzimáticas, como de lactasa, también pueden producirse. Si bien no se ha establecido una relación entre los hallazgos anatómo-patológicos y la clínica ni la resistencia al tratamiento<sup>32</sup>, se considera que las alteraciones descritas pueden contribuir a la cronificación de los síntomas de la GI incluso a pesar del tratamiento eficaz de la infección<sup>18</sup>. Además se han identificado otros factores que influyen en el desarrollo del cuadro clínico o en su tendencia a la cronificación: sistema inmune del huésped<sup>2</sup>, edad y estado nutricional del paciente, cantidad de inóculo infeccioso y presencia de coinfecciones. Aunque es una enfermedad clásicamente descrita como autolimitada<sup>33</sup>, los estudios que valoran diferentes tratamientos frente a placebo encuentran muy escaso aclaramiento en el grupo placebo a corto plazo<sup>34</sup>, con una elevada tendencia a perpetuarse en heces durante semanas o meses.



**Figura 4. Hiperplasia folicular linfoide de íleon terminal<sup>35</sup>**

## Introducción

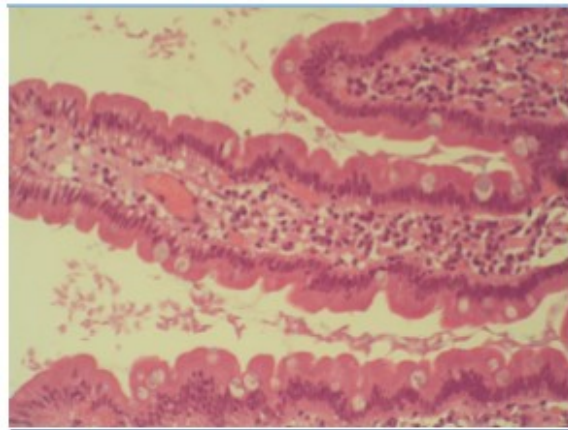


Figura 5. Trofozoitos de *Giardia intestinalis* entre las vellosidades de la mucosa duodenal<sup>35</sup>.

## INMUNIDAD

---

La exposición crónica a *Gi* puede inducir una inmunidad parcial; esto explica por qué en zonas endémicas los niños tienen mayores tasas de GI que las personas mayores, o que los viajeros a zonas endémicas tengan mayores tasas de enfermedad sintomática que los residentes de larga duración. Sin embargo en las regiones endémicas las reinfecciones pueden ser frecuentes, por lo que la inmunidad adquirida es limitada.

La inmunidad humoral juega un papel importante para la defensa del huésped contra la *Gi*. La inmunoglobulina A (Ig A) es el principal factor de la respuesta humoral contra esta infección, ya que los trofozoitos se localizan en el lumen intestinal, por lo que los pacientes con fibrosis quística o inmunodeficiencias humores tiene enfermedades más graves y persistentes<sup>36</sup>.

En los pacientes infectados por VIH se ha descrito un deterioro de la respuesta inmune frente al parásito que produce infecciones repetidas, pero no parece que desarrollen una enfermedad más severa, no siendo una causa importante de enteritis en este grupo de pacientes. Pueden producirse infecciones asintomáticas en los pacientes infectados por VIH, si bien según progresa la inmunosupresión el riesgo de infección sintomática aumenta<sup>37</sup>.

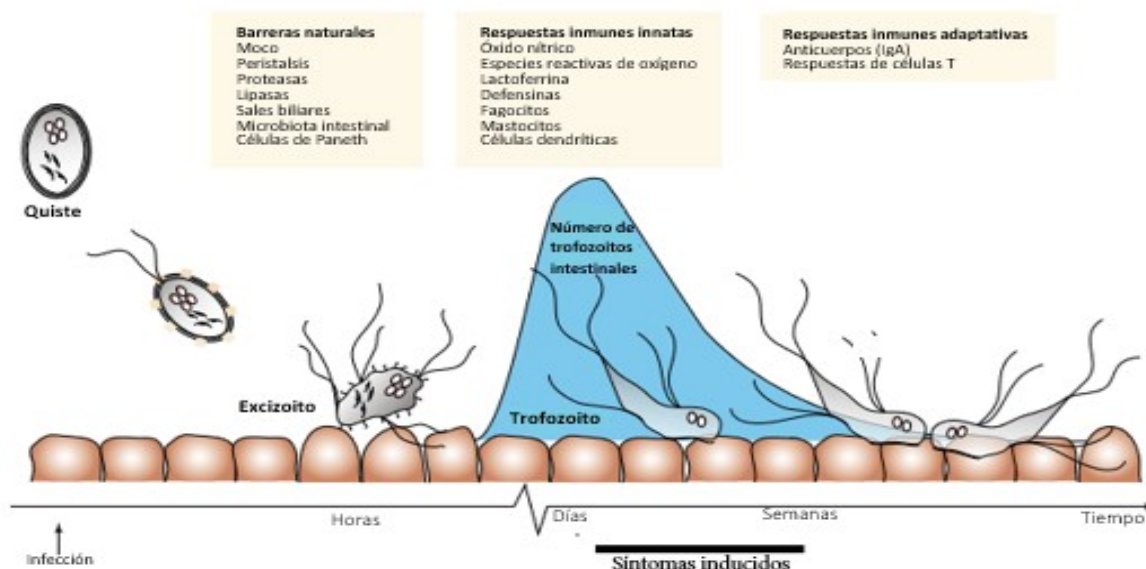


Figura 6 – Implicación del sistema inmune contra la infección por *Giardia intestinalis* en la luz intestinal<sup>38</sup>.

La interacción con el sistema inmune comienza en el duodeno, con la digestión de los quistes y el proceso de liberación de excistocitos, que se diferencian rápidamente a trofozoitos y se replican en el lumen intestinal. A una cierta concentración intestinal de trofozoitos, los síntomas son inducidos, por lo general de 6 a 15 días después de la infección. El sistema inmune en el intestino es extremadamente complejo, capaz de discriminar entre los antígenos de los alimentos y los líquidos, los microorganismos comensales y patógenos. Además de ser una barrera física, el epitelio intestinal tiene un papel central en la inmunidad de la mucosa innata y adaptativa en respuesta a los estímulos externos. En la gráfica se muestran las diferentes partes del sistema inmunitario intestinal en el orden en que interactúan con la *Gi* durante la infección. El número de trofozoitos en el intestino durante la infección está representado por el área en azul. A nivel local, la concentración de trofozoitos puede ser alta y un paciente con GI puede eliminar  $1 \times 10^8$  quistes viables por gramo de materia fecal.



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Esta infección puede afectar a adultos y niños de todas las edades; dentro del grupo de edad infantil, es más frecuente en el grupo entre 2 y 12 años<sup>39-40</sup>. Sin embargo se consideran de mayor riesgo los niños por debajo de los 5 años, especialmente los menores de 2 años, por las potenciales consecuencias deletéreas, mayores en este grupo de edad.

La mayoría de los pacientes infectados por *Gi* están asintomáticos, en torno a 2/3 de las infecciones<sup>39</sup>. Esta infección asintomática puede mantenerse durante meses, con eliminación de quistes por las heces y perpetuando la capacidad de infectividad del paciente. Todavía no está bien establecido qué determina la presencia de síntomas, aunque se han relacionado los diferentes genotipos A y B con diferentes niveles de virulencia como ya se ha referido en puntos anteriores. Además las características del huésped influyen en la naturaleza de las manifestaciones clínicas, ya que en menores de 5 años esta asociación (genotipo A asociado a infección aguda y sintomática y genotipo B asociado a infección crónica y asintomática) es más evidente<sup>19</sup>. Los estudios que señalan mayor incidencia de diarrea clínica en pacientes en países desarrollados comparados con pacientes de países en vías de desarrollo; encuentran también que en áreas con recursos, cuando la infección es adquirida en los dos primeros años de edad, existe una mayor probabilidad de diarrea aguda<sup>13</sup>.

En pacientes con infección aguda los síntomas, si aparecen, pueden hacerlo después de una incubación de 7 a 20 días, y generalmente pueden durar de 2 a 4 semanas. A continuación se recogen los síntomas más habituales ordenados por frecuencia (*tabla 2*).

<b>Síntomas en la infección aguda por <i>Giardia intestinalis</i></b>	
Diarrea	90%
Malestar	86%
Esteatorrea	75%
Distensión o molestias abdominales	71%
Flatulencia	75%
Náuseas	69%
Pérdida de peso	66%
Vómitos	23%
Fiebre	15%
Estreñimiento	13%
Urticaria	10%

**Tabla 2 - Síntomas de la giardiasis intestinal aguda sintomática<sup>41</sup>.**

La GI crónica puede continuar a la fase aguda de la enfermedad o puede desarrollarse en ausencia de enfermedad aguda anterior. Hasta la mitad de los pacientes sintomáticos presentan clínica de cronicidad. En la *tabla 3* se recogen los síntomas de la infección crónica. Estos síntomas pueden aparecer y desaparecer durante muchos meses.

<b>Manifestaciones clínicas de la giardiasis intestinal crónica</b>
Heces blandas pero no diarreicas
Esteatorrea
Pérdida de peso significativa (10-20%)
Malabsorción
Malestar
Depresión
Dolor abdominal
Borborismos
Flatulencia

**Tabla 3 - Manifestaciones clínicas de la giardiasis intestinal crónica<sup>41</sup>.**

## Introducción

Se ha descrito desaparición de los síntomas en el 60-70% de los pacientes con GI crónica cuando el parásito es erradicado con éxito<sup>42</sup>. En el resto de pacientes donde no desaparecen los síntomas, además de las causas infecciosas que pueden contribuir a la persistencia de los síntomas (tendencia a la cronificación de la enfermedad y la posibilidad de fracaso terapéutico o reinfección por *Gi*), se ha descrito la persistencia de los síntomas durante semanas o meses aún comprobada la erradicación del parásito. Hanevik<sup>43</sup> después del brote de GI en Bergen (Noruega) en el año 2007, estudió de forma prospectiva los pacientes con persistencia de síntomas tras el tratamiento, encontrando infección positiva por *Gi* en el 32,3% de los casos y signos de inflamación duodenal en el 47,1%. Otros factores que se han relacionado con la persistencia de síntomas tras la erradicación de la *Gi* han sido el subdiagnóstico de la enfermedad (bajas concentraciones del parásito en heces contribuyen a su menor detección), pero también persistencia del daño de la mucosa intestinal, deficiencia temporal de lactasa<sup>44</sup>, síndrome de enteritis post-infecciosa o sobrecrecimiento bacteriano, si bien los mecanismos de la persistencia de síntomas y el peso de cada uno de estos factores no están aún bien establecidos<sup>18</sup>.

Se han descrito manifestaciones extra-intestinales de la infección por *Gi* como fenómenos de hipersensibilidad, consistentes en erupción cutánea, urticaria, aftas, artritis reactiva o sinovitis, aunque estas manifestaciones son muy poco frecuentes<sup>33</sup>. También muy excepcionalmente la *Gi* puede propagarse desde el duodeno por los conductos biliares y pancreáticos, produciendo colecistitis, colangitis o hepatitis granulomatosa, incluso afectación de la función pancreática.

## REPERCUSION A LARGO PLAZO

---

La importancia y significación clínica de la infección asintomática por *Gi* está siendo profundamente replanteada en la comunidad científica. Clásicamente había sido considerada una infección banal, de escasa repercusión clínica, fácil diagnóstico y con buena respuesta al tratamiento. En especial se había dado poca importancia a la situación de infección en pacientes asintomáticos, y por tanto no se recomendaba el diagnóstico activo, el tratamiento de estos casos asintomáticos, ni la comprobación de la erradicación tras el tratamiento cuando desaparecían los síntomas.

Cuanto mayores evidencias existen sobre la repercusión de la infección crónica con o sin síntomas en el desarrollo pondero-estatural y la talla definitiva y, muy especialmente, en el área del desarrollo psicomotor y cognitivo, más se cuestiona si el abordaje realizado hasta el momento es el apropiado.

Dentro de la patología gastrointestinal se ha descrito a largo plazo el desarrollo de un síndrome de intestino irritable post-infeccioso. Entre las manifestaciones extra-intestinales descritas, algunas también pueden producir patología a largo plazo como artritis, cuadros alérgicos, patología ocular, complicaciones musculares, e incluso síndrome de fatiga crónica o cuadros constitucionales prolongados que obligan a un diagnóstico diferencial con enfermedades graves<sup>45</sup>. Dichas complicaciones han sido descritas fundamentalmente en adultos<sup>33</sup>.

Aún más importantes y más frecuentes son las consecuencias a largo plazo de la infección crónica sobre el desarrollo somático del niño, especialmente en aquellos parasitados cuando son menores de 2 años, sobre lo que cada vez existen más referencias en la literatura<sup>33</sup>. Este impacto está relacionado con el desarrollo en estos pacientes de anemia y ferropenia, con el déficit de micronutrientes, y es mayor aun cuando finalmente produce una malnutrición calórico-proteica establecida o un síndrome de malabsorción<sup>39,46</sup>. Son varios los mecanismos por los que la GI produce esta malnutrición: disminución de la ingesta, inadecuada digestión y absorción de carbohidratos y vitaminas (A, B3, B5, B6, B12, E, ácido fólico) y pérdida excesiva de nutrientes en caso de diarrea. Dentro de los pacientes infectados por *Gi*, los dos factores más claramente relacionados con la malnutrición son la duración de la infección y la presencia de diarrea.

La desnutrición afecta a 150 millones de niños de todo el mundo<sup>47</sup>; el 24% de la población infantil, y subyace a la mitad de las muertes infantiles mundiales, que afectan a 10 millones de niños al año<sup>48</sup>. En muchos países de escasos recursos, la talla para la edad al nacimiento es próxima a las referencias nacionales para este parámetro, si bien cuando existe un escaso aporte de nutrientes este valor comienza precozmente a distanciarse de esta media desde el nacimiento hasta el tercer año de vida<sup>49</sup>. La mayoría de los niños desnutridos llegan a ser adultos desnutridos, encontrándose una menor estatura final definitiva en el adulto.

Independientemente de las causas de la desnutrición ya descritas, aún más preocupante es que este retraso del crecimiento está asociado a un desarrollo cognitivo insuficiente en la infancia y en la

## Introducción

adolescencia, retraso en la entrada a la escuela, menos años de escolarización y menor productividad<sup>50-53</sup>. Algunos estudios relacionan la desnutrición durante la infancia con un retraso del desarrollo psicomotor y un menor coeficiente definitivo intelectual<sup>54</sup>; otros describen que los niños malnutridos tienen menos posibilidades que sus iguales no malnutridos de acceder a la escuela; cuando lo hacen, alcanzan menores grados formativos y obtienen peores resultados<sup>55-56</sup>.

Sin embargo no está bien establecido si la erradicación de *Gi* contribuye a un crecimiento recuperador o “catch-up” de crecimiento, ni siquiera está bien establecida en la literatura su definición; pudiendo referirse a la aceleración parcial del crecimiento o a la total recuperación de la situación de malnutrición<sup>57-58</sup>. Se ha discutido bastante sobre las posibilidades de recuperación del crecimiento en los niños malnutridos en los países en desarrollo. Algunos autores defienden que son limitadas ya que estos niños permanecen en un ambiente con restricciones dietéticas<sup>59-62</sup>. Otros autores apoyan que un “catch-up”, al menos parcial, es posible aun cuando permanezcan en las mismas condiciones<sup>58,63-64</sup>, por lo que sería muy interesante identificar los factores clave para intervenir y favorecer este “catch-up” de crecimiento.

Mucho menos conocidas aún son las consecuencias de esta recuperación del crecimiento sobre el neurodesarrollo. Algunos estudios demuestran que cuando se produce la recuperación del crecimiento de forma precoz, se alcanzan scores en los test cognitivos similares a los de los niños que nunca estuvieron malnutridos<sup>65</sup>. Estos hallazgos son de enorme importancia en el ámbito de la Salud Pública, ya que sugieren que la identificación de factores en los que podamos incidir para facilitar este “catch-up” a edades tempranas nos permitirá conseguir la recuperación total no sólo del crecimiento sino también del desarrollo cognitivo.

## DIAGNÓSTICO

---

El diagnóstico de la GI se ha realizado clásicamente mediante la visualización directa de quistes en heces, siendo excepcional encontrar trofozoitos en muestras fecales. Esta técnica es relativamente fácil desde el punto de vista microbiológico, comparada con la visualización para el diagnóstico en heces de otros parásitos intestinales.

En los últimos años están disponibles otras posibilidades de determinación de antígeno (Ag) del parásito en heces mediante diferentes técnicas: inmunocromatografía (ICT), inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI); enzimoimmunoanálisis (ELISA) y, en algunos laboratorios seleccionados se dispone también de técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa o PCR).

Las técnicas de detección de Ag en heces se han mostrado muy útiles para el diagnóstico, bien como pruebas rápidas y sencillas, pero que precisan ser confirmadas por otras, en ocasiones como técnicas de referencia (especialmente la IFD). Pero la detección de Ag en heces presenta algunas limitaciones como que se investiga un único microorganismo en cada prueba, son técnicas caras y algunas bastante laboriosas. En general las técnicas distintas al estudio microscópico de heces aumentan considerablemente el coste y no están, hasta el momento, accesibles para la práctica clínica (con la excepción de algunas técnicas de ICT en centros seleccionados).

Sin embargo en los últimos años las nuevas técnicas han comenzado a extenderse en la práctica clínica habitual lo que ha obligado a un replanteamiento de su eficacia y rentabilidad. Aunque la ficha técnica de la mayoría de estos test refieren sensibilidades y especificidades elevadas (cercanas al 100%), existen escasos datos sobre su utilidad en la aplicación práctica y de momento no han definido su rol real en el diagnóstico de la GI. No están bien establecidas las recomendaciones de cuándo utilizarlas y hasta qué punto completan la sensibilidad del gold estándar. Las técnicas de diagnóstico molecular, por otro lado, de momento no están disponibles en la práctica clínica habitual, reservándose para la investigación.

En la *tabla 4* se recoge un resumen de la comparativa de las diferentes técnicas diagnósticas disponibles, sus ventajas y limitaciones.

## Introducción

COMPARATIVA DE DIFERENTES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA <i>GIARDIA INTESTINALIS</i>					
	MICROSCOPÍA	TESTS RÁPIDOS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO			TÉCNICAS MOLECULARES (PCR)
		Inmunofluorescencia directa o indirecta	Enzimo-inmuno-análisis	Inmunocromatografía	
Identificación de otros parásitos	+		+/- ( <i>Cryptosporidium</i> y <i>E. histolytica</i> si combinada en kits)		+/- (si combinadas en kits)
Cuantificación de parásitos	Si (cuantitativa)		No		No
Identificación del genotipo	-	-	-	-	+
Coste material	+	+++	+++	++	+++++
Coste/ cualificación del personal	++++	+	+	+	++
Número de muestras requeridas	3	1	1	1	1
Tiempo	1 hora			20 minutos	1-3 horas

Tabla 4 – Comparativa de los diferentes tipos de técnicas disponibles para el diagnóstico de *Giardia intestinalis*.

## Base teórica de los diferentes métodos de diagnóstico de *Giardia intestinalis* en heces.

### -Microscopía

El diagnóstico clásico de la GI se realiza con la identificación de los quistes de *Gi* en un examen mediante microscopía óptica. Muy excepcionalmente pueden identificarse trofozoitos en las heces, sólo en situaciones en las que el tránsito intestinal esté acelerado.

Los exámenes se pueden realizar en fresco o tras un proceso de concentración (*formol-éter-acetato*, *sulfato de zinc*, *formol-éter-etílico...*), tanto en heces frescas como en heces conservadas (*formol 10%*, *alcohol polivinílico o mertiolato-yodo-formaldehído MYF*).

Debido al carácter intermitente y, en general, al bajo nivel de excreción de quistes en la GI, la Sensibilidad de un único examen de heces es baja, y se describe en torno al 35-50%. Para mejorar esta rentabilidad pueden utilizarse diferentes técnicas de concentración de las heces y se exige, de forma rutinaria, la recogida de 3 muestras de heces en días no consecutivos.

En algunos pacientes seleccionados con síntomas muy persistentes y con exámenes de heces repetidamente negativos puede recurrirse al estudio de contenido duodenal obtenido, mediante esófago-gastro-duodenoscopia con aspiración o biopsia duodenal o mediante sonda duodenal. Este procedimiento se utiliza muy excepcionalmente, especialmente en niños; en adultos se puede precisar para el diagnóstico diferencial con enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, linfoma, esprúe tropical, criptosporidiosis, etc.)<sup>66</sup>.

### *-Técnicas de detección de antígenos microbianos*

Todas estas técnicas se basan en la presencia de un antisuero; un anticuerpo (Ac) que detecta un Ag específico del microorganismo, generalmente producido de forma monoclonal in vitro mediante hibridomas<sup>1</sup>. Todos los anticuerpos pueden fijarse a través de su fragmento Fc a la base de un pocillo de plástico o a la superficie de una membrana o de partículas inertes, como látex, gelatina, oro coloidal y otras. Del mismo modo, al fragmento Fc de una inmunoglobulina pueden unirse químicamente diversas sustancias, como enzimas, moléculas fluorescentes, lumínicas o radioactivas, lo que permite marcar los Acs<sup>67</sup>.

---

<sup>1</sup> Las células plasmáticas normales no se pueden cultivar in vitro para la producción de anticuerpos. Sin embargo, si una célula plasmática normal, que produce un anticuerpo de una determinada clase contra un determinado Ag se fusiona con una célula plasmática tumoral no productora de Acs, la célula recombinante posee las características de la célula tumoral, por lo que se puede cultivar indefinidamente in vitro y, además, produce el anticuerpo de la célula plasmática normal, por lo que puede obtenerse gran cantidad de Acs en el medio de cultivo. Estos Acs son denominados monoclonales porque pertenecen a la misma clase de inmunoglobulinas y están dirigidos contra el mismo determinante antigénico.



## Introducción

### - Inmunofluorescencia

Las pruebas de inmunofluorescencia permiten la observación, mediante un microscopio de fluorescencia, de los microorganismos al haberse fijado a ellos anticuerpos específicos marcados con fluoresceína u otra sustancia fluorescente (inmunofluorescencia directa o IFD). Existe un procedimiento alternativo en el que se detecta el Ag mediante un Ac específico no marcado tipo inmunoglobulina G (IgG) y a continuación se revela mediante un Ac anti-IgG marcado, no específico. Este procedimiento se denomina inmunofluorescencia indirecta (IFI).

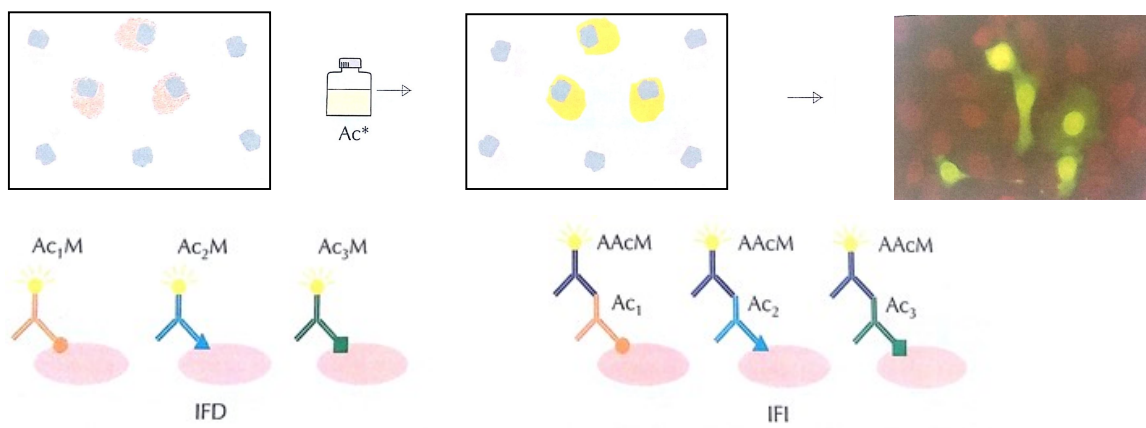


Figura 7 – Detección de antígeno por técnica de inmunofluorescencia directa e indirecta<sup>67</sup>.

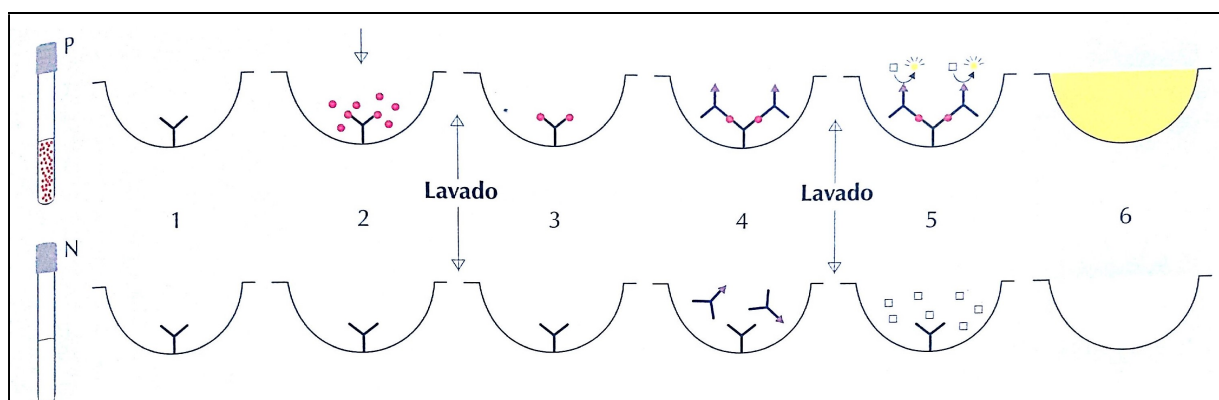
Actualmente en el mercado existen algunos test disponibles de inmunofluorescencia para la detección del Ag de *Gi* [nombre del test (casa comercial)]:

- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA: Merifluor *Cryptosporidium*/*Giardia* kit (Meridian); TechLab *Giardia*/*Crypto* IF kit (TechLab); PARA-TECT *Cryptosporidium*/*Giardia* DFA 75 (Medical Chemical Corporation);

- INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA: *Crypto*/*Giardia* CEL (Cellabs); *Giardia* CEL (Cellabs).

### -Enzimoinmunoanálisis

Las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) se basan en la existencia de sustancias químicas (sustratos) que por acción de una enzima son transformadas en un producto coloreado que emite luz o fluorescencia; la intensidad del color y la radiación lumínica o fluorescente puede cuantificarse mediante un instrumento de medida. En un pocillo de plástico en cuya base se han fijado los anticuerpos (Ac) dirigidos contra el antígeno se introduce la muestra. Si en el suero existe el antígeno buscado, los anticuerpos de la placa lo fijan (Ac-Ag). A continuación se añade un anticuerpo dirigido contra el antígeno, igual al fijado en la placa, pero marcado con una enzima (AcE) que se fija al antígeno (Ac-Ag-AcE). Posteriormente se añade el sustrato incoloro, que es transformado por la enzima, apareciendo un color cuya intensidad es medida mediante un colorímetro. Cuando en la muestra no existe el antígeno buscado, el Ac E no es retenido en el pocillo y es eliminado mediante lavado, por lo que al añadir el sustrato no es hidrolizado y, como consecuencia, no se produce el color.



P: Muestra positiva para el antígeno. N: muestra negativa para el antígeno.

**Figura 8 – Detección de antígeno por técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA)<sup>67</sup>.**

Existe un elevado número de reactivos basados en enzimo-inmuno-analisis y comercializados para la detección de *Gi* : *Pro SpecT* (Remel), *Giardia CELISA* (Cellabs), *PARATECT GiardiaAntigen 96* (Medical ChemicalCorporation), *Giardia II* (TechLab), *Giardia* (WampoleLaboratories), *Giardia EIA* (Antibodies Inc.), *ProSpecTGiardia EZ microplateassay* (Alexon), *Cambridge GiardialambliAntigenMicrowell ELISA*, *Meridian Premier GiardialambliA*, *TrendGiardialambliA EIA*...

## Introducción

### - Inmunocromatografía

Las pruebas de inmunocromatografía (ICT) resultan una forma sencilla de detección de Ag. Se realiza en una pequeña tira de nitrocelulosa con tres zonas clave: una, inferior, en la que hay Ac de conejo (IgG) contra el antígeno buscado, marcados con una partícula de oro coloidal ( $Ac^M$ ); en ese lugar se deposita el producto orgánico. En la mitad de la tira hay una banda de Ac de conejo ( $Ac^R$ ) fijados a la nitrocelulosa dirigidos contra el mismo Ag y, en la zona intermedia, otra banda con Ac dirigidos contra las IgG de conejo ( $Ac^C$ ). Al añadir la muestra líquida en la parte inferior, la reacción tiene lugar según el siguiente proceso: si el Ag buscado está en la muestra, reaccionará con los Acs marcados ( $Ac^M$ ), y los complejos  $Ag-Ac^M$ , formados en un contexto fluido, migran hacia arriba por capilaridad y son captados en la segunda zona, en la que se hallan fijados a la nitrocelulosa anticuerpos contra el antígeno ( $Ac^R-Ag-Ac^M$ ); allí, al quedar captados y muy concentrados los complejos iniciales, se observa la banda de los Acs marcados con el oro coloidal. En la tercera zona (superior) hay Acs fijados a la nitrocelulosa, dirigidos contra los Acs de conejo ( $Ac^C$ ); esta es la banda control para confirmar la correcta migración de los Acs y debe ser siempre positiva ya que capta la migración de los Acs marcados ( $Ac^M$ ) que están en elevada cantidad siempre.

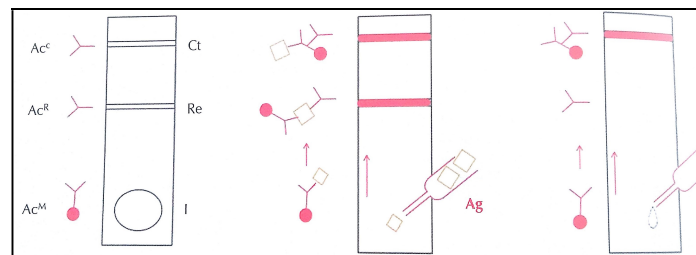


Figura 9 – Prueba de inmunocromatografía para detección de antígeno<sup>67</sup>.

El test objeto de nuestro estudio (**CerTest Crypto-Giardia Combo CARD TEST (Certest-Biotec®)**) pertenece a este grupo. Las características de esta marca comercial y recomendaciones de uso del fabricante se detallan en Materiales y Métodos.

Existen otros muchos test en el mercado basados en la inmunocromatografía: *ImmunoCardSTAT!* (Meridian Diagnostics), *ProSpecT* (Remel), *ColorPAC* (Becton Dickinson), *XPect* (Remel), *Simple-Read Giardia* (Medical Chemical Corporation), *RidaQuick Giardia*, *RidaQuick Combi*, *Giardia-strip* (ver tabla 5).

Organismo	Nombre del Kit	Fabricante-Distribuidor	Tipo de Test
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Crypto CELISA	Celiabs	EIA
	PARA-TECT™ Cryptosporidium Antigen 96	Medical Chemical Corporation	EIA
	ProSpecT Rapid	Remel	EIA
	ProSpecT	Remel	EIA
	Cryptosporidium	Techlab	EIA
	Cryptosporidium	Wampole	EIA
	Crypto CEL	Celiabs	IFA
	XPect Crypto	Remel	Rapid
<i>Cryptosporidium spp./Giardia duodenalis</i>	PARA-TECT™ Cryptosporidium/Giardia DFA 75	Medical Chemical Corporation	DFA
	Merifluor	Meridian	DFA
	ProSpecT	Remel	EIA
	Crypto/Giardia CEL	Celiabs	IFA
	ColorPAC*	Becton Dickinson	Rapid
	ImmunoCard STATI*	Meridian	Rapid
	XPect	Remel	Rapid
<i>Cryptosporidium spp./Giardia duodenalis/Entamoeba histolytica/díspar</i>	Triage	BioSite	Rapid
<i>Entamoeba histolytica</i>	Entamoeba CELISA	Cellabs	EIA
	E. histolytica	Wampole	EIA
	E. histolytica II	Techlab	EIA
<i>Entamoeba histolytica/E. dispar</i>	ProSpecT	Remel	EIA
<i>Giardia duodenalis</i>	Giardia CELISA	Cellabs	EIA
	PARA-TECT™ Giardia Antigen 96	Medical Chemical Corporation	EIA
	ProSpecT	Remel	EIA
	Giardia II	TechLab	EIA
	Giardia	Wampole	EIA
	GiardiaEIA	Antibodies, Inc.	EIA
	Giardia CEL	Cellabs	IFA
	ProSpecT	Remel	Rapid
	Simple-Read Giardia	Medical Chemical Corporation	Rapid
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Filariasis CELISA	Cellabs	EIA

Tabla 5. Técnicas diagnósticas de detección de antígeno parasitario de *Giardia intestinalis* publicadas por los CDC(nov 2013)<sup>68</sup>.

[www.cdc.gov/dpdx/diagnosticProcedures/stool/antigendetection.html](http://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticProcedures/stool/antigendetection.html)

## Introducción

### *-Biología molecular*

Existen diferentes técnicas moleculares de diagnóstico de la GI, que utilizan distintos iniciadores que amplifican secuencias específicas (gen giardina, gen HSP, de la SS-rRNA o de la región intergénica del gen rRNA de *Gi*) y diferentes condiciones de amplificación (PCR anidada, múltiple, etc.). Estas técnicas de elevado coste y complejidad, están reservadas, hasta el momento, a laboratorios de investigación y algunos centros de referencia.

## TRATAMIENTO

---

Para el tratamiento de la GI la terapia farmacológica es el método de elección. Quinacrina fue el primer fármaco anti-giardiasis usado para el tratamiento de esta enfermedad desde 1940. También furazolidona fue utilizada por su actividad anti-giardiasis desde los primeros momentos (1960)<sup>69-70</sup>.

Desde la introducción de metronidazol como anti-giardiasis desde 1955, así como de otros 5-nitroimidazoles (tinidazol, secnidazol y ornidazol), este grupo han pasado a ser el pilar del tratamiento de esta enfermedad durante 5 décadas, siendo metronidazol el más comúnmente utilizado. También se han utilizado, generalmente como alternativa a los 5-nitroimidazoles en caso de fracaso o contraindicación: benzimidazoles (albendazol), quinacrina o paromomicina solas, o en combinación con metronidazol.

Recientemente han aparecido otras herramientas para el tratamiento de esta infección; fármacos nuevos como nitazoxamida, con conocida actividad antiprotozoaria y antihelmíntica desde 1994, que es el principal referente de este grupo<sup>71</sup>; o fármacos empleados para otros usos y que recientemente se utilizan para tratar la GI, como cloroquina, usada clásicamente en el tratamiento de la malaria<sup>72</sup>.

Dependiendo de la epidemiología local, la disponibilidad, el coste de los fármacos, las autorizaciones de los mismos para esta indicación en cada país y la experiencia previa de los profesionales se han utilizado unos u otros como alternativa de tratamiento, si bien se han comunicado fracasos terapéuticos con todos ellos<sup>73</sup>.

En comparación con el tratamiento frente a las bacterias, se conoce poco de la bioquímica del parásito, habiéndose seleccionado los fármacos antiparasitarios más por un “cribado inteligente” basado en la clínica, que por el conocimiento profundo de la bioquímica del mismo. Progresivamente el mecanismo de acción de las diferentes clases de fármacos antiparasitarios está siendo mejor conocido. Igualmente, existe escaso conocimiento sobre los mecanismos de resistencia de los diferentes grupos de fármacos antiparasitarios, si bien la reciente disponibilidad de técnicas moleculares permitirá ampliar significativamente esta área de conocimiento.

En general, los parásitos con mayor complejidad, desde los protozoos hasta los artrópodos, presentan siete áreas principales en su metabolismo, que son útiles como diana de acción para los fármacos; entre éstas la mayoría de los fármacos anti-protozoarios actúan sobre el metabolismo biosintético<sup>74</sup>. Las siete áreas de acción principales de los antiparasitarios son: inhibición de la síntesis de cofactores, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos (nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol), inhibición de la síntesis de proteínas, inhibición de la síntesis de la membrana, inhibición de la función micro-tubular (benzimidazoles: albendazol, mebendazol), inhibidores del metabolismo energético e inhibidores de la función neuromuscular.

A continuación se hace una revisión de los fármacos anti-giardíacos, describiendo sus características principales, tolerabilidad, mecanismo de acción y los procesos de resistencia conocidos frente a cada uno de ellos, según la situación actual. En la *tabla 6* se resume la eficacia reportada para los diferentes fármacos anti-giardíacos a dosis pediátricas y de adultos.

En las *tablas 7 y 8* se recogen los datos disponibles para los diferentes fármacos anti-giardíacos de 1ª elección y alternativos, respecto a la pauta terapéutica en niños y adultos, la indicación por la edad del paciente, la duración del tratamiento, los principales efectos adversos, las consideraciones especiales respecto a su administración así como las formulaciones disponibles en España<sup>34,75-77</sup>.

Tras el análisis de los resultados de nuestro estudio, en la discusión se planteará la situación de cada fármaco con la bibliografía respecto a su rol, como opción terapéutica frente a las infecciones por *Gi* cuando fracasa la primera línea de tratamiento.

## Tratamiento de primera línea: 5-nitroimidazoles

### - *Metronidazol*

Existe consenso hasta el momento entre los profesionales y las publicaciones respecto a que, el grupo de fármacos de nitroimidazoles, son los fármacos de primera elección para el tratamiento de primera línea de la GI. Con mucha diferencia, el fármaco más utilizado es **metronidazol**, y la pauta habitual más utilizada es de 15 mg/kg/día en 3 dosis durante 7 días, con una dosis máxima de 500 mg cada 8 horas. Se ha reportado clásicamente una eficacia para la GI entre el 80-95%<sup>78-79</sup>. Se han descrito también pautas de 2 gramos durante 3-5 días, incluso se ha ensayado el tratamiento en dosis única, con menores tasas de eficacia anti-giardíasis y no utilizado en niños<sup>73-74</sup>.

Metronidazol es un derivado sintético del 5-nitroimidazol, eficaz contra los trofozoitos aunque no es útil para eliminar los quistes. Es un pro-fármaco que se transforma en compuestos activos en el citoplasma de *Gi* gracias a un proceso de reducción generado por la *piruvato-ferredoxina oxidoreductasa* (PFOR). Si bien se ha propuesto que existen enzimas adicionales involucradas en la reducción de metronidazol, aún no se han identificado genes que las codifiquen. Las formas reducidas de metronidazol podrían interactuar con el ADN del parásito e interferir en la síntesis de los ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos (ADN y ARN)<sup>79</sup>.

La resistencia de *Gi* a metronidazol se asociaría con una disminución de la PFOR, de la expresión de ferridoxina y de la capacidad de *Gi* de reducir el fármaco. También se ha observado una disminución de la expresión del gen que codifica la glutamato deshidrogenasa, que resulta en una disminución del flujo de electrones hacia la NADPH (nicotamide adenosine dinucleotide phosphate) y de los reductores potenciales del agente. Otro locus cuyo nivel se encontró disminuido en cepas refractarias fue el TSA417, que codifica para un antígeno de superficie denominado WBC6<sup>79</sup>.

Los principales efectos adversos de metronidazol incluyen: malestar gastrointestinal, cefaleas, náuseas y leucopenia. Además el consumo de alcohol puede producir efecto tipo disulfiram.

En los últimos años se recogen diferentes trabajos que comunican mayores tasas de fracasos terapéuticos a metronidazol, incluso reportando una tendencia creciente<sup>80</sup>. Esta situación puede deberse a diferentes motivos y resulta difícil establecer el grado de responsabilidad de cada uno de estos factores

en este incremento de resistencia: alta tasa de reinfecciones (descrita hasta de un 90%), mala tolerancia a los fármacos y mal cumplimiento del tratamiento o resistencias farmacológicas. La posibilidad de persistencia de los síntomas a pesar de la erradicación del parásito descrita en un porcentaje significativo de pacientes<sup>4,81</sup>, dificulta aún más la evaluación a nivel clínico de la eficacia de los tratamientos anti-giardíasis.

Se disponen de algunos datos sobre la sensibilidad variable entre las cepas de *Gi*<sup>4,81-82</sup>, y se han recogido en las publicaciones algunas pruebas de resistencia a metronidazol, sin embargo delimitar bien el peso de los mecanismos de resistencia frente al resto de los factores descritos dentro de los fracasos terapéuticos no ha sido posible hasta el momento. Con la disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular se abre una nueva línea de investigación que permitirá conocer más profundamente estos mecanismos de resistencia a un fármaco o a fármacos múltiples.

Esta situación ha producido un interés creciente de la comunidad científica por conocer las diferentes alternativas farmacológicas disponibles contra la GI ante el fracaso terapéutico de metronidazol. Los datos referidos en la literatura son escasos, con pequeños tamaños muestrales y raramente referidos a los niños<sup>53</sup>.

A continuación se resumen los datos disponibles sobre los fármacos alternativos para el tratamiento de esta enfermedad respecto a eficacia demostrada y tolerabilidad, así como mecanismos de resistencia conocidos y experiencia de uso hasta el momento.

#### - *Otros nitroimidazoles: tinidazol, ornidazol, secnidazol.*

El otro tratamiento reconocido de primera línea es tinidazol, otro nitroimidazol de acción prolongada, con efectividad comprobada en dosis única para la GI, si bien su seguridad no es tan bien conocida. Presenta una larga vida media (12-24 horas) que permite la administración en dosis única, lo que mejora de forma significativa el cumplimiento del tratamiento, habiendo demostrado elevada eficacia en la erradicación de *Gi* en esta pauta. Se han referido tasas de eficacia variables para tinidazol, en general altas, entre un 90-100%. Sin embargo se han podido observar resistencias cruzadas entre metronidazol y tinidazol<sup>5,79,83</sup>; lo que hace que su indicación más razonable sea para el abordaje de la GI como fármaco de primera línea, y no como un fármaco de rescate tras fracaso de otro nitroimidazol.



## Introducción

Sus efectos adversos, debido a su larga vida media, pueden ser mayores. Su uso está aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration* –FDA-) para mayores de 3 años, al igual que en ficha técnica. En España su indicación libremente como anti-giardiasis no está autorizada, aunque se puede solicitar para esta indicación como medicamento off-label<sup>84</sup>. Solo hay formulación en forma de comprimidos, y no está disponible la suspensión de tinidazol apropiada para niños (salvo fórmula magistral en farmacias especializadas), lo que explica otro de los motivos por los que metronidazol sigue utilizándose de forma más habitual entre los pediatras; las referencias al coste del tratamiento es otro factor a tener en cuenta, discrepante según el país, y especialmente planteable en caso de países con bajos recursos<sup>85-86</sup>. En resumen, en España metronidazol es un fármaco mucho más accesible y por todo ello sigue siendo de primera elección para tratar GI en nuestro país.

Existen otros nitroimidazoles (**ornidazol, secnidazol**), igualmente activos frente a la infección por GI, con vida media larga (ornidazol 10-13 h; secnidazol 17-29 h), que permite regímenes más cortos, frecuentemente en monodosis, y con mejor cumplimiento. La eficacia descrita para estos fármacos es buena: ornidazol 90-100%; secnidazol 79.4-98%<sup>87-90</sup>. Sin embargo se han reportado mayor cantidad de efectos adversos que con metronidazol o tinidazol, y los datos en niños son limitados, por lo que de momento no se recomienda su uso como primera elección<sup>91</sup>, eligiendo en caso de fracaso a alguno de estos dos fármacos; un cambio a otra familia farmacológica<sup>79</sup>. En el momento actual ornidazol y secnidazol son fármacos no disponibles en España.

## Tratamientos de segunda línea

Todas las alternativas a los nitroimidazoles se han usado mucho menos frecuentemente; por otro lado a alguno de estos grupos se les ha atribuido importantes efectos adversos, no bien descritos, especialmente en niños, lo que hace que tampoco esté bien establecida la seguridad de su uso. El reciente incremento observado en la tasa de fracasos terapéuticos a metronidazol, descrito en los últimos años, hace necesario un mejor conocimiento de estos fármacos alternativos y sus diferentes pautas de tratamiento, para intentar determinar cuál es la mejor opción disponible como alternativa de tratamiento para la GI.

### - Otros nitrocompuestos: furazolidona, nitazoxamida

**Furazolidona** fue introducida como anti-giardiasico en 1960 y se ha empleado como fármaco de segunda línea. Es un fármaco efectivo para *Gi* y helmintos, habiéndose reportado una eficacia ligeramente inferior para *Gi* que metronidazol, en torno al 80%<sup>69,92-94</sup>. Además de frente a *Gi*, es eficaz contra *Klebsiella spp*, *Clostridium spp*, *Escherichia coli*, *Campylobacter spp* y *Staphylococcus aureus*<sup>69</sup>. Está disponible en suspensión pediátrica pero presenta una posología desfavorable ya que precisa ser administrado 4 veces al día y, por la concentración disponible, necesita para su administración de mucho volumen de suspensión<sup>92</sup>. Aunque se han reportado bastantes efectos adversos<sup>69</sup>, en general es una droga bien tolerada<sup>95</sup>.

Su activación también tiene lugar mediante reducción en el trofozoito, aunque en este caso participa una NADH (*nicotamide adenine dinucleotide*) oxidasa y es necesaria la presencia de una flavina reducida. El mecanismo de acción de furazolidona implica la interferencia con la síntesis de ADN y proteínas y con el ciclo celular, lo que produce un cambio en la morfología del trofozoito de *Gi*. También es más eficaz que metronidazol para disminuir la síntesis de quistes. Las cepas de *Gi* refractarias a furazolidona muestran una adaptación rápida a quinacrina. Dicha resistencia se asocia con una disminución de la entrada de la sustancia o con el aumento del nivel de enzimas que confieren protección ante los radicales libres.

Al igual que metronidazol, no puede administrarse junto a alcohol. Un 10% de los pacientes presentan efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, urticaria e hipersensibilidad, entre otros.

**Nitazoxamida** es uno de los fármacos de nueva generación con actividad frente a *Gi*, comercializado para humanos en 1996 y aprobado para el tratamiento de niños y adultos con GI. Antiparasitario de amplio espectro, en varios estudios ha demostrado in vitro una gran potencia como anti-giardiasico; y se ha demostrado 2.5 veces más potente que albendazol y 50 veces más potente que metronidazol<sup>96</sup>. En la práctica clínica ha mostrado una eficacia erradicadora de *Gi* entre el 64-94%<sup>97-99</sup>. Es activa frente a otros múltiples parásitos intestinales; protozoos, amebas, *Cryptosporidium*, helmintos y algunas bacterias<sup>69</sup>. Por este motivo se ha estudiado también en el tratamiento empírico de la diarrea intestinal, demostrando ser más eficaz que el placebo<sup>100</sup>.

Es un pro-fármaco que precisa activación para actuar. En dicho proceso estaría implicada la actividad de la PFOR, al igual que en el caso de metronidazol. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de

## Introducción

nitazoxamida, aunque se sabe que puede afectar a la unión al intestino y la absorción de nutrientes por parte del parásito, con la consiguiente muerte celular. Las cepas de *Gi* refractarias a nitazoxamida también lo son a metronidazol, y se han referido en estudios recientes eficacia en caso de GI refractarias a metronidazol mucho menores a las descritas inicialmente, en torno al 40%<sup>101</sup>. Esta resistencia se caracteriza por una disminución de la expresión de antígenos de superficie como el WBC6 y de diferentes genes que codifican proteínas de superficie. También se ha observado un aumento de la expresión de genes involucrados en la fosforilación proteica.

En general es un fármaco bien tolerado, que se asocia a pocos efectos adversos, generalmente de índole gastrointestinal<sup>79</sup>, y está disponible en suspensión pediátrica, aunque debe de solicitarse como Medicamento Extranjero.

## - Benzimidazoles

Albendazol y tiabendazol son benzimidazoles también activos frente a la *Gi*. Albendazol es un antiparasitario de amplio espectro, con actividad frente a helmintos. En general albendazol ha demostrado ser menos eficaz que metronidazol para el tratamiento de los pacientes con GI, con una eficacia descrita entre el 62-95%. La eficacia de tiabendazol no está tan bien establecida como la de albendazol, aunque en algunos estudios ha demostrado también eficacia.

El empleo de **albendazol** también requiere la administración de dosis múltiples, con peor cumplimiento terapéutico. Los ensayos en monodosis de albendazol han encontrado una eficacia sustancialmente menor<sup>102-103</sup>.

El mecanismo de acción de albendazol y otros benzimidazoles consiste en el bloqueo de la formación de microtúbulos, la disolución de agregados microtubulares del disco de adhesión del parásito y su dispersión citoplasmática. No obstante, los benzimidazoles tendrían mecanismos adicionales de acción. Albendazol tampoco tiene actividad contra los quistes de *Gi* al igual que metronidazol. La resistencia a albendazol se asocia con cambios citoesqueléticos y aumento de expresión de genes que sintetizan proteínas de superficie, entre otras características. Se ha demostrado que la resistencia de *Gi* a albendazol es inducible in vitro<sup>104</sup>, correlacionándose esta resistencia con cambios en el citoesqueleto<sup>5,105</sup>. También han sido reconocidas resistencias en otros helmintos y protozoos, por mecanismos diferentes a los de las resistencias a metronidazol<sup>106</sup>.

Los efectos adversos de este grupo son similares a los descritos para metronidazol, generalmente de menor gravedad<sup>79</sup>.

### - Quinacrina

Quinacrina fue el primer fármaco anti-giardiasis disponible desde 1930, también utilizado como antihelmíntico, antimalárico o antineoplásico. Con la aparición de otros fármacos con efecto anti-giardiasis como los nitroimidazoles, su uso descendió y en muchos países llegó a dejar de comercializarse. Se han reportado como efectos adversos náuseas, vómitos, mareo, cefalea, coloración amarillenta de la orina o la piel, la mayoría de estos efectos adversos descritos en su empleo en otras indicaciones<sup>107-108</sup>, aunque también se han reportado otros más infrecuentes pero importantes como hemólisis en niños con déficit de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa, o un caso publicado de psicosis en un niño<sup>109</sup>.

El mecanismo de acción del fármaco se asociaría con la disminución del consumo de oxígeno vinculada a la inhibición enzimática y con la unión de la sustancia al ADN. También se ha observado una reducción de la exquistación ante la administración de quinacrina, por lo que se considera un fármaco también activo frente a los quistes<sup>79,110</sup>.

A pesar de que un estudio ha demostrado resistencia inducida para quinacrina en laboratorio<sup>111</sup>, los estudios en la práctica clínica siguen encontrando excelentes tasas de erradicación de *Gi*, por encima del 90%<sup>88,101,112</sup>.

Estos estudios más recientes no refieren tasas de efectos adversos tan elevadas como en estudios clásicos, y la mayoría de ellos son banales<sup>112-113</sup>. El único estudio reciente que refiere un efecto adverso mayor en un paciente adulto (crisis convulsiva) fue en relación a un tratamiento con metronidazol y quinacrina combinados durante 21 días, produciéndose el efecto adverso el último día de tratamiento<sup>114</sup>. Los estudios con pautas de quinacrina de 5-7 días presentan efectos adversos leves<sup>112-113,115</sup>. Sin embargo los datos disponibles al respecto, tanto respecto a su eficacia como a su seguridad, son escasos, sobre todo en niños.

## Introducción

En muchos países quinacrina no está comercializada y en países desarrollados el difícil acceso al fármaco se convierte en la causa por la que no se plantea como herramienta terapéutica en los fracasos<sup>101</sup>. En España se puede conseguir a través de Medicamentos Extranjeros.

### - *Paromomicina*

Es un aminoglucósido de amplio espectro cuya administración vía oral se asocia con una eficacia anti-giardíasis de hasta el 70%. Su absorción oral es baja y principalmente se elimina por heces sin ser metabolizada. Al igual que otros aminoglucósidos es un inhibidor de la síntesis proteica gracias a su efecto sobre el ARN ribosomal y a la afectación de la disociación y el reciclaje de las subunidades ribosómicas. No han sido aisladas cepas de *Gi* refractarias a paromomicina, aunque la inducción del gen de la neomicina fosfotransferasa resulta en resistencia a neomicina, que es un análogo de paromomicina. Los efectos adversos más frecuentes incluyen náuseas, aumento de la motilidad intestinal, dolor abdominal y diarrea. Además puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad<sup>79</sup>. A pesar de no tener unos rangos óptimos de eficacia, dada su escasa absorción oral es el fármaco de elección en las embarazadas con GI.

### .- *Otros*

**Cloroquina** es un fármaco muy utilizado en niños en el tratamiento de la malaria, por lo que su seguridad es bien conocida. Existen pocos estudios sobre la utilidad de cloroquina en el tratamiento de la GI, a pesar de haber sido descrita su utilidad desde el año 1946, por lo que hasta ahora no se ha considerado una alternativa razonable para el tratamiento de esta patología.

Se han utilizado otros fármacos para el tratamiento de la GI como bacitracina-zinc, los propóleos, el ozono, el DL-propanolol, el fusidato disódico. Entre los compuestos que han mostrado acción in vitro o en modelo animal están bitionol, diclorofeno, hexaclorofeno, pirimetamina, antidepresivos tricíclicos, tetraciclinas, niridazol, nitrofurantoína, mefloquina, azitromicina, rifampicina, ivermectina, fenbendazol, disulfirán, succinato de bismuto coloidal y ciprofloxacino, hasta el momento con escasa utilidad para la aplicación clínica con los datos disponibles.

FÁRMACO	DOSIS	RANGO DE EFICACIA (%)
Metronidazol	500-750 mg/día 5-10 días	60-95
	2-2.4 gr dosis única	36-60
	2-2.4 gr 2 días	67-80
	2-2.4 gr 3 días	93-100
	15-22.5 mg/kg/día 5-10 días*	80-100
Tinidazol	300 mg/día 3 días	74-100
	1-2 gr dosis única	86-100
	50 mg/kg dosis única*	80-96
Ornidazol	1-2 gr dosis única	96-100
	40-50 mg/kg dosis única*	92-100
Secnidazol	2 gr dosis única	86-100
	30 mg/kg 1 ó 2 dosis*	88-100
Quinacrina	300 mg/día 5-7 días	95-100
	6-8 mg/kg/día 5-10 días	92-95
Furazolidona	400 mg/día 7-10 días	80-85
	8 mg/kg/día 7-10 días	81-96
Albendazol	200-800 mg/día 1-3 días	24-81
	200-400 mg/día 5-7 días	94-100
Paramomicina	10-50 mg/kg/día o 1500 mg/día 5-10 días	55-88
Bacitracina	240.000 U/día	95

Tabla 6 – Eficacia de los fármacos anti-giardíasis reportada, a dosis infantiles y de adultos<sup>69</sup>.

\*Dosis pediátrica.

## Otros tratamientos

### - Dieta sin lactosa

Al igual que en otras infecciones gastrointestinales como la infección por rotavirus, se ha descrito para la infección por *Gi*, tanto en niños como en adultos, el desarrollo de una intolerancia a la lactosa hasta en el 20-40% de los casos<sup>116-117</sup>, que puede tardar semanas o meses en resolverse incluso después de la eliminación del parásito<sup>118</sup>. Por ello algunos autores<sup>119</sup> recomiendan la dieta con exclusión de la lactosa en 1-2 meses después del tratamiento farmacológico, si bien no de forma sistemática si no en aquellos casos con persistencia de síntomas, con clínica sugerente de intolerancia a hidratos de carbono y demostración de erradicación microbiológica de *Gi*.

## Introducción

### - *Terapia probiótica*

Se conoce poco sobre el rol de la terapia probiótica en la prevención de la infección o como coadyuvante a los tratamientos farmacológicos. Algunos estudios en ratones han comprobado que bacterias comensales pueden determinar la vulnerabilidad y la resistencia a la infección por *Gi*<sup>4,120-121</sup>. También se ha demostrado que los *Lactobacilos* probióticos liberan un factor termosensible, de bajo peso molecular, que inhibe la proliferación de los trofozoitos de *Gi* en el cultivo in vitro<sup>122</sup>. Hasta ahora los datos son escasos y no concluyentes y son necesarios más estudios para establecer la aplicabilidad de estas terapias para el control y tratamiento de la enfermedad, especialmente en áreas endémicas<sup>4,120</sup>.

### - *Tratamientos comunitarios*

Un reto muy importante supone también el control de la infección por *Gi* en situaciones endémicas y con elevada tasa de reinfecciones, como en países con escasos recursos. El grupo más importante en términos de impacto clínico son los niños que viven en zonas de condiciones higiénico-sanitarias subóptimas, en países en vías de desarrollo<sup>4,39-40</sup>. Algunos estudios muestran que aunque con dosis múltiples de albendazol se negativizan las heces para *Gi* a corto plazo, la administración de dosis única de forma regular durante 6 meses no erradica el parásito a largo plazo<sup>82</sup>; sobre todo considerando la alta frecuencia de reinfección por *Gi* en estos entornos por vía fecal-oral. En áreas de recursos disminuidos y alta endemia, además del tratamiento poblacional masivo debe combinarse con programas educativos adecuados para prevenir la reinfección.

## Indicación de tratamiento

Hasta el momento está indicado el tratamiento de los pacientes sintomáticos infectados por *Gi*, tanto en niños como en adultos<sup>75,123</sup>, así como a los pacientes asintomáticos si pertenecen o son convivientes de personas que pertenezcan a grupos de riesgo (inmunodeprimidos, especialmente con hipogammaglobulinemia, embarazadas o niños pequeños) o en los niños escolarizados en guardería u otros entornos que pudieran transmitir la infección<sup>69,75</sup>. Algunos autores recomiendan también el tratamiento si existen otros casos de GI en la familia o en pacientes que provienen de zonas de alta endemicidad. No se ha recomendado sistemáticamente tampoco la comprobación de la erradicación posterior al tratamiento, por considerar a la GI buena respondedora a las pautas estándar con este grupo

de fármacos, sobre todo en caso de desaparición de los síntomas. Especialmente en las zonas de mayor endemidad de GI se cuestiona el tratamiento sistemático, dada la elevada tasa de reinfección en estas zonas, que puede alcanzar el 90%<sup>114</sup>.



FÁRMACO	DOSIS INFANTIL (máx./dosis)	PAUTA	DURACIÓN DEL TTO.	DOSIS ADULTOS	EFFECTOS ADVERSOS	CONSIDERACIONES	EDAD MÍNIMA	PRESENTACIONES EN ESPAÑA
<b>Metronidazol</b>	5-10 mg/kg (máx.250 mg).	cada 8	7 días	500 mg dos veces al día o 250 mg 3 veces al día durante 5-7 días.	Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis oral, trastorno del sabor, anorexia. Muy raro y reversible: pancreatitis, rash, prurito, urticaria, fiebre, angioedema, neuropatía sensorial periférica, cefaleas, convulsiones, vértigo (en tratamiento prolongado), trastornos psicóticos incluyendo confusión, alucinaciones, comportamiento depresivo, trastornos transitorios de la visión (diplopia, miopía)	Administrar con alimentos para evitar aparición de síntomas gastrointestinales. Evitar ingesta de alcohol hasta un día después (efecto Antabús).	No especificada. Se administra desde neonato.	Flagyl 200 mg/5ml, compr. 250 mg y compr. 500 mg.  Metronidazol compr. 250 mg
<b>Tinidazol</b>	50 mg/kg (máx. 2 gr)		Dosis única	2 gr, dosis única	No datos específicos de niños. Frecuencias no establecidas. Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, sabor metálico, reacciones de hipersensibilidad, prurito, urticaria y edema angioneurótico, cefalea, neuropatía periférica en tratamientos prolongados, mareo, ataxia, crisis comiciales, leucopenia transitoria, trombocitopenia, pancitopenia, lengua saburral, orina oscura, tromboflebitis.	Durante o después de una comida. Evitar ingesta de alcohol hasta un día después (efecto Antabús).	No especificada en FT. Otras fuentes > 3 años. Off-label >1 mes para GI	Tricolam compr 500 mg

**Tabla 7 – Fármacos disponibles por vía oral con acción anti-giardiasica. Tratamientos de primera elección<sup>124-127</sup>.**

FÁRMACO	DOSIS INFANTIL (máx/dosis)	PAUTA	DURACIÓN DEL TTO.	DOSIS ADULTOS	EFFECTOS ADVERSOS	CONSIDERACIONES	EDAD MÍNIMA	PRESENTACIONES EN ESPAÑA
<b>Nitazoxanida</b>	1-3 años: 100 mg	cada 12	3 días	500 mg 2 veces al día durante 3 días.	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, cefalea. <1% anorexia, flatulencia, aumento de glándulas salivares, fiebre, elevación de Cr y ALT, prurito, rinitis, decoloración del ojo, dolor pélvico, reacciones alérgicas, somnolencia, hiperestesia, flatulencia, boca seca, amenorrea, disuria, edema labial, epistaxis, taquicardia, mialgia.	Administrar con comida.	No especificada. Se utiliza en niños >1año.	Alinia® sol 100 mg/5ml (ME).
	4-11 años: 200 mg	cada 12	3 días					
	>11 años: dosis de adultos							
<b>Albendazol</b>	10-15 mg/kg (máx 400 mg)	cada 24	5 a 10 días <sup>1</sup>	400 mg una vez al día durante 5 días	Cefalea, vértigo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, aumento de enzimas hepáticas, alopecia reversible, fiebre.	Tomar en comidas que incluyen alimento graso.	FT: >6 años. Se acepta uso off-label > 2 años. Aceptado según WHO Formulary for children para > 1 año.	Eskazole® compr 400 mg
<b>Mebendazol</b>	200 mg	cada 8	5 días	200 mg 3 veces al día durante 5 días	<u>Cefalea</u> , convulsiones, dolor abdominal, <u>diarrea</u> , <u>vómitos</u> , alopecia, angioedema, exantema, prurito, rash, Sd. Steven-Johnson, urticaria, agranulocitosis, eosinofilia, anemia, leucopenia, neutropenia, hipertransaminasemia, glomerulonefritis, hematuria, cilindruria, anafilaxia.		FT: no disponible. Otras fuentes 1 año. Seguridad no bien establecida en < 2 años.	Lomper® compr 100 mg; susp 100 mg/5ml. Sufil compr 500 mg.

<b>Paromomicina</b>	10 mg/kg	cada 8	5-10 días	10 mg/kg 3 veces al día durante 5-10 días	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, vértigos y cefalea, especialmente cuando se sobrepasan los 3 g diarios	Con las comidas. Escasa absorción intestinal. Elección en embarazo.	FT no disponible. Otras fuentes: no especificada	Humatin® caps 250 mg; susp 125 mg/5ml.
<b>Furazolidona</b>	1,5mg/kg (máx 100 mg)	cada 6	7-10 días	100 mg 4 veces al día durante 7-10 días			No especificada	Furoxone® Liquid sol 50 mg/15 ml. (ME).
<b>Quinacrina/ mepacrina</b>	2 mg/kg (máx 100 mg)	cada 8	5 días	100 mg 3 veces al día durante 5 días	Dosis terapéuticas: mareos, dolor de cabeza, trast. digestivos leves; Dosis altas: náuseas, vómitos, convulsiones, trastornos mentales; raramente erupción, raramente dermatitis exfoliativa, opacidades corneales y la retinopatía, discrasias sanguíneas, necrosis hepática aguda, psicosis tóxica. La piel y orina con tinte amarillo.		No especificada. En prospecto para uso a partir de 1 mes de vida.	Mepacrine® compr 100 mg (ME).

**Tabla 8 - Fármacos disponibles por vía oral con acción anti-giardíaca. Alternativas terapéuticas<sup>124-127</sup>.**

ME: Medicamentos Extranjeros.<sup>1</sup> Diferentes pautas de albendazol referidas en la literatura. Existe unanimidad en recomendar pautas por encima de 5 días de tratamiento, según autores pautas de 5,7 o 10 días.

## HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

---



## HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

La tasa de fracasos terapéuticos frente a tratamientos de primera línea para la giardiasis intestinal es alta en niños y la infección crónica por *Giardia intestinalis* tiene mayor repercusión clínica que la considerada clásicamente, incluso las formas asintomáticas.

En los niños procedentes de países endémicos, adoptados o inmigrantes recientes, la giardiasis intestinal crónica tiene una mayor repercusión en la recuperación ponderal-“catch-up”- que en los menores no parasitados.

La determinación rápida del antígeno de *Giardia intestinalis* en heces puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de la giardiasis intestinal infantil.

Existen fármacos de segunda línea que pueden utilizarse de forma eficaz y segura en niños y que consiguen erradicar la infección por *Giardia intestinalis*.



## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

---

### Objetivos primarios

1.- Profundizar en el conocimiento de la giardiasis intestinal en niños, mediante el análisis de una muestra significativa de pacientes pediátricos representativa de la geografía mundial, atendidos en una consulta de referencia nacional de Pediatría Tropical y Adopción Internacional.

2.- Analizar en una muestra significativa de menores, la eficacia erradicadora, tolerancia y seguridad de los fármacos de segunda línea para el tratamiento de la giardiasis intestinal pediátrica.

3.- Evaluar las diferentes pautas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento utilizadas a nivel nacional y en todos los ámbitos asistenciales, en la giardiasis intestinal, incidiendo especialmente en los fármacos de segunda línea empleados en niños en los fracasos terapéuticos.

4.- Revisar las técnicas diagnósticas disponibles en la práctica habitual, para valorar eficacia, rentabilidad y eficiencia en el diagnóstico y utilidad en el seguimiento, de la infección por *Giardia intestinalis* en niños y determinar su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

5.- Proponer, en función de los resultados, un protocolo de actuación diagnóstico- terapéutico y de evaluación en los pacientes pediátricos con giardiasis intestinal.





## Objetivos secundarios

- 1.- Conocer la prevalencia de giardiasis intestinal en niños procedentes de programas de Adopción Internacional o inmigrantes recientes, especialmente la prevalencia de *Giardia intestinalis* refractaria a las pautas de tratamiento habituales.
- 2.- Evaluar la necesidad de la repetición de muestras de heces para el diagnóstico microbiológico de giardiasis intestinal en niños.
- 3.- Analizar la utilidad de la determinación mediante test rápido del antígeno de *Giardia intestinalis* en heces como test de screening.
- 4.- Estudiar los casos que presentan fracaso terapéutico con fármacos de tratamiento habituales para *Giardia intestinalis*, y determinar características que seleccionen a los niños no respondedores.
- 5.- Valorar la situación nutricional y pondero-estatural de los pacientes con giardiasis intestinal crónica y las repercusiones analíticas de la infección.
- 6.- Evaluar si la giardiasis intestinal refractaria a los tratamientos habituales condiciona una peor situación nutricional o impacta en la recuperación pondero-estatural.



## MATERIAL Y MÉTODOS

---



## DISEÑO DEL ESTUDIO

---

### Plan de trabajo

Este estudio presenta varias líneas de trabajo en relación a las diferentes preguntas fundamentales que se plantean a partir de nuestra hipótesis de trabajo. Se ha realizado en dos fases. En la *tabla 9* se muestran las diferentes líneas de trabajo del estudio y en la *tabla 10* el cronograma del estudio así como las poblaciones estudiadas.

#### *Fase I: Fase retrospectiva*

1. Estudio retrospectivo de pacientes con GI. Revisión de la práctica clínica.

#### *Fase II: Fase prospectiva*

Desarrollamos en esta fase el estudio prospectivo, con varias líneas de trabajo:

2. Estudio prospectivo de pacientes con GI. Propuesta de un protocolo de actuación clínica y monitorización del mismo.
3. Valoración de la repercusión nutricional. Estudio de cohortes prospectiva.
4. Análisis de la utilidad de las técnicas diagnósticas disponibles: detección rápida de antígeno de *Gi* por ICT frente a la microscopía. Determinación de la prevalencia de la enfermedad en población de adoptados internacionales.
5. Análisis del uso y manejo de fármacos anti-giardíasicos en los diferentes niveles asistenciales en el ámbito nacional.



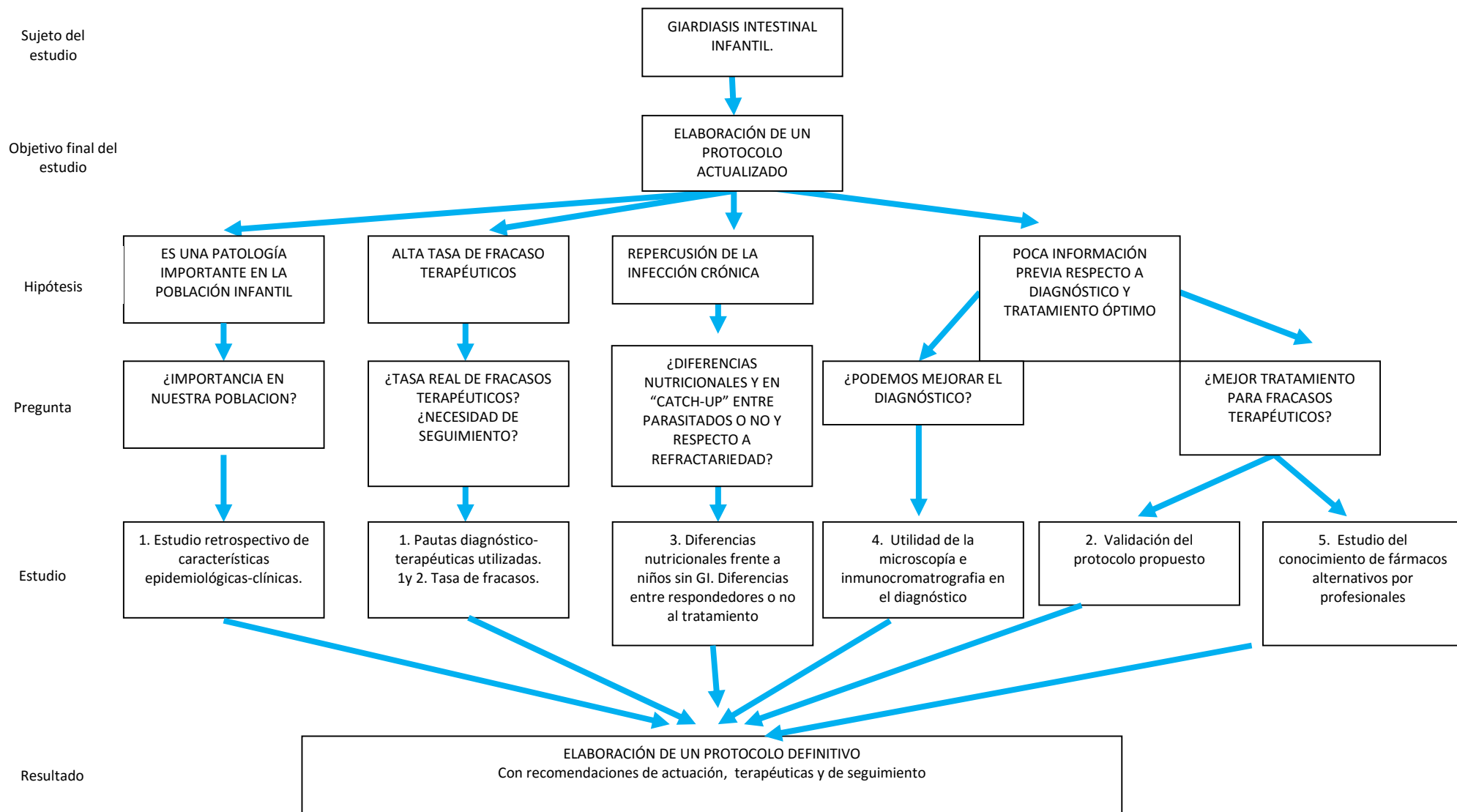


Tabla 9 – Esquema de las líneas de trabajo del estudio.



FASE RETROSPECTIVA		FASE PROSPECTIVA		
1997 – junio 2010	Junio – Sept 2010	Sept 2010 – sept 2013	2014	2015
<b>1- Estudio retrospectivo de pacientes con giardiasis intestinal.</b> <div>Población de estudio: Todos los pacientes con giardiasis intestinal de la Consulta</div>	Elaboración del protocolo propuesto.	<b>2- Estudio prospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Validación del protocolo.</b> <div>Población de estudio: Todos los pacientes con giardiasis intestinal de la Consulta</div>	Análisis de datos y difusión.	<b>5- Encuesta a profesionales sobre fármacos anti giardiásicos.</b> <div>Población de estudio: Todos los profesionales implicados en el manejo de la giardiasis intestinal infantil.</div>
		<b>3– Comparación nutricional: estudio de cohortes (expuestos y no expuestos a giardiasis)</b> <div>Población de estudio: Todos los pacientes con giardiasis intestinal vs niños sin giardiasis intestinal de la misma Consulta.</div>		
		<b>4. – Uso de la inmunocromatografía en todas las muestras analizadas en la Consulta.</b> <div>Población de estudio: Todos los pacientes de la Consulta (con o sin giardiasis intestinal)</div>		
		ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DEFINITIVO.		

Tabla 10 – Cronograma del estudi



## DESCRIPCIÓN DE LAS FASES DEL ESTUDIO

---

### *1. Estudio retrospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Revisión de la práctica clínica.*

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, basado en la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos atendidos en una consulta de referencia nacional de Pediatría Tropical y Adopción Internacional en el Hospital Universitario Infantil La Paz-Hospital Carlos III de Madrid durante 13 años, entre enero 1997 y junio 2010, identificándose y revisándose todos los pacientes con diagnóstico confirmado o presunto de GI en ese periodo.

Se recogen los datos referidos en la historia del paciente (según hoja de recogida de datos presentada en *anexo 1*) respecto a las características epidemiológicas y clínicas más relevantes de los menores; las técnicas diagnósticas utilizadas así como su rentabilidad; los tratamientos utilizados, su disponibilidad, cumplimiento, eficacia y tolerabilidad y los resultados del control post-tratamiento. Se separan en dos grupos y se analizan los pacientes que presentaron fracaso terapéutico a los fármacos de primera línea frente a los respondedores, intentando establecer posibles factores de riesgo y evaluar si existen diferencias clínicas o marcadores pronósticos que permitan identificar pacientes con mayor probabilidad de presentar fracaso terapéutico a primera línea terapéutica. Se recogen todos los tratamientos de 2ª línea utilizados para valorar su eficacia erradicadora y su tolerabilidad.

### *2. Estudio prospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Propuesta de protocolo de actuación clínica y seguimiento*

Con los resultados obtenidos en el primer análisis de revisión de casos y con los datos encontrados en la literatura se elaboró un protocolo diagnóstico-terapéutico de tratamiento escalonado. Este protocolo (*anexo 2*) fue consensuado por todos los médicos adjuntos del Servicio de Pediatría Tropical del Hospital Carlos III. Se obtuvo el aval por parte del Hospital Carlos III y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para la utilización de este protocolo y la realización del estudio correspondiente. (*anexos 4 y 5*).

Durante un periodo de 3 años, septiembre de 2010- septiembre de 2013, se aplicó el protocolo propuesto a todos los pacientes diagnosticados de GI en la misma consulta, de forma prospectiva y

sistemática, integrándolo en la práctica clínica habitual. Se recogen las mismas variables analizadas en la primera fase. Se registran también los resultados microbiológicos y analíticos.

Se analizan los resultados obtenidos con la intención de valorar la eficacia y seguridad del protocolo propuesto y validarlo como herramienta para la práctica clínica diaria en este grupo de población.

### *3. Valoración de la repercusión nutricional. Estudio prospectivo de cohortes*

Para valorar la repercusión nutricional se diseña simultáneamente un estudio de cohortes prospectivo, con pacientes expuestos y no expuestos a la infección por *Gi*, y se realiza seguimiento nutricional durante un año, siendo la situación nutricional - a través de los indicadores nutricionales- la variable principal en este estudio. Por tanto por cada paciente expuesto - se incluyen en este grupo todos los pacientes diagnosticados de GI en ese periodo - se incluye un paciente no expuesto; seleccionando pacientes que acuden a la misma consulta de Adopción Internacional, una vez descartada *Gi* tras el estudio de 3 muestras de heces según el protocolo estándar y seleccionando el primer paciente no expuesto disponible tras la inclusión de cada paciente expuesto.

Se realiza en ambos grupos un seguimiento nutricional dentro del protocolo habitual del paciente de Adopción Internacional (*anexo 3*). Se registran peso y talla, y se calculan los indicadores nutricionales: peso para la edad (peso/E), longitud o talla para la edad (talla/E), índice de masa corporal para la edad (IMC/E), índice de Waterlow (I. Waterlow) para el peso y para la talla, Índice de Suckla (I. Suckla), y se calcula el Z score para estos valores.

Para conseguir una valoración dinámica de la recuperación ponderal se repite el estudio nutricional a los 6 y 12 meses, valorando los cambios en dichos índices nutricionales en este periodo así como la velocidad de crecimiento en ese primer año. Los pacientes que no mantuvieron el seguimiento en nuestro centro hasta el año de iniciado éste, se contactaron telefónicamente, previa autorización de los padres, donde las familias informan del peso y la talla a los 12 meses y considerándose válidos sólo los datos referentes a mediciones realizadas por su pediatra de Atención Primaria.

#### *4. Análisis de la utilidad de las técnicas diagnósticas disponibles: detección rápida de antígeno de Giardia intestinalis por inmunocromatografía frente a la microscopía*

Para analizar la validez del test rápido de detección rápida de Ag basado en técnica de ICT para el diagnóstico de *Gi*, durante el mismo periodo de nuestro estudio, septiembre 2010 – septiembre 2013, se realiza otro análisis prospectivo en paralelo, estudiando todas las muestras fecales solicitadas a todos los niños en la consulta, con o sin GI, dentro del protocolo habitual de Adopción Internacional o estudio del Inmigrante Reciente (*anexo 3*).

Dado que a todos los pacientes atendidos en dicha Consulta se les realiza al menos una determinación de parásitos en heces en la valoración inicial, y al analizar todas las determinaciones realizadas durante estos 3 años, este análisis nos permitiría a su vez obtener los datos de prevalencia de la GI en nuestra muestra con alta fiabilidad.

De acuerdo con el protocolo, a todos los niños en la valoración inicial, independientemente de síntomas o signos clínicos o historia epidémica compatible, se les realiza el estudio estándar de parásitos en heces: “Serie de 3 muestras de días alternos”, que se repite a los 6 meses. En casos con alto grado de sospecha por ambiente epidémico o sintomatología compatible fueron solicitadas mayor número de muestras de heces según criterio del médico. En pacientes con resultados patológicos se solicitan las muestras necesarias tras el tratamiento hasta comprobar la erradicación según el protocolo descrito.

Se comparan los resultados obtenidos por visualización directa mediante microscopía, considerado el gold-estándar, y se calculan Sensibilidad, Especificidad, VPPy VPN con el objetivo de analizar la validez y seguridad del test de ICT frente a la microscopía.

#### *5. Análisis del uso y conocimiento de fármacos anti giardiásicos en los diferentes niveles asistenciales en el ámbito nacional*

Previamente a la aprobación del protocolo definitivo fruto de este trabajo, se realiza una evaluación de las pautas diagnóstico-terapéuticas utilizadas por los profesionales de salud a nivel nacional, así como su conocimiento de los fármacos alternativos para la GI. Para ello se realiza entre octubre- noviembre de 2015 una encuesta anónima a nivel nacional, sobre el soporte de *Google Forms*. Esta encuesta fue difundida a través de las diferentes Sociedades Científicas entre todos los profesionales implicados en el manejo de los pacientes pediátricos con GI en los diferentes niveles asistenciales: infectólogos

pediátricos, gastroenterólogos pediátricos, pediatras generales hospitalarios, pediatras de Atención Primaria y Médicos de Familia que atienden pacientes pediátricos.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

---

### Población principal de estudio

- Niños y adolescentes entre 0 y 18 años diagnosticados de GI en la Consulta de Pediatría Tropical y Adopción Internacional del Hospital Universitario La Paz- Carlos III en los periodos estudiados. Estos niños provienen de todos los continentes según el patrón espontáneo de adopción o inmigración y realizan la consulta generalmente en las primeras semanas de su llegada a España.

### *Criterios de selección*

#### *Criterios de inclusión*

Pacientes atendidos en la Consulta de Pediatría Tropical y Adopción Internacional (HUILP-HCII) diagnosticados de GI por observación directa de quistes en heces o la determinación del antígeno de *Gi* en heces positiva.

#### *Criterios de exclusión*

Pacientes con estudio de GI negativo según los métodos descritos previamente, independientemente de presentar síntomas sugerentes de enfermedad.

### Otras poblaciones estudiadas

#### *Estudio de cohortes para valoración nutricional*

Se considera el factor de exposición la presencia de GI y la variable principal de estudio la situación nutricional, valorada por diferentes índices según se ha descrito.

## Material y métodos

### *Población expuesta*

Toda población principal estudiada en la fase prospectiva, constituida por los niños diagnosticados de GI en el periodo estudiado (2010-2013) en dicha consulta.

### *Población no expuesta*

Pacientes atendidos en la misma consulta, a los que se les realiza el estudio inicial de GI definido en el protocolo habitual del servicio, y tras haber excluido la presencia de quistes o trofozoitos de *Gi* en las 3 muestras de heces sucesivas de la valoración inicial.

No se incluyen en este grupo a los pacientes que no realizaron los estudios mínimos recogidos en el protocolo de *Gi* en la primera consulta (3 muestras de heces de días alternos).

Se excluyen de esta cohorte, tanto en el grupo de niños expuestos como no expuestos, a aquellos pacientes a los que se les diagnostica durante la valoración inicial o el seguimiento de alguna patología crónica que pudiera interferir en la evolución nutricional: patologías relacionadas con malabsorción como celiaquía; patologías sistémicas crónicas como tuberculosis; patologías que interfieran con el proceso de alimentación oral como neuropatías severas que impidan la alimentación oral; pacientes con edemas significativos por la posibilidad de falsear los índices nutricionales, etc. No se considera criterio de exclusión la presencia de otras parasitosis intestinales. En caso de que durante el tiempo de seguimiento un paciente incluido en el grupo de no expuestos fuera diagnosticado de GI durante el tiempo de seguimiento, es incluido en el grupo de expuestos.

### *Estudio de ICT frente a la microscopía*

Se incluyen todos los pacientes de la Consulta a los que durante el periodo de estudio se les ha realizado estudio de heces para parásitos intestinales en el laboratorio de referencia (al menos una muestra de heces), dentro del protocolo habitual del servicio, independientemente del resultado positivo o negativo para *Gi*.

Se excluyen aquellos pacientes a los que el estudio de muestras fecales se haya realizado en un laboratorio externo: su Centro de Salud, su Hospital de Referencia o laboratorios privados.

### *Encuesta nacional de uso de anti $\text{gi}$ ardiásicos*

Son invitados a participar en la encuesta todos los médicos implicados en la atención de los niños con GI en todos los niveles asistenciales (infectólogos pediátricos, gastroenterólogos pediátricos, pediatras generales hospitalarios, pediatras de Atención Primaria y Médicos de Familia que atienden pacientes pediátricos), que se enfrentan al tratamiento de la GI pediátrica en su práctica clínica habitual, y que se encuentran en los canales de comunicación habituales de las Sociedades Científicas y grupos de trabajo de dichas áreas.

No se incluyen infectólogos o Médicos de Familia cuyo desempeño laboral esté dirigido a pacientes adultos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

---

### **Protocolo normalizado de estudio de giardiasis intestinal, integrado en el protocolo de Adopción Internacional o del Inmigrante Reciente**

En la fase retrospectiva, el manejo del paciente de Adopción Internacional o Inmigrante Reciente con GI se realizó según protocolos anteriores del Servicio. Al ser un estudio retrospectivo no se puede asegurar la homogeneidad de actuación en todos los pacientes.

El protocolo normalizado de manejo de la GI, propuesta de este estudio (*anexo 2*), se implementa desde septiembre del 2010 de forma sistemática en todos los niños y por todos los profesionales del equipo, integrado dentro del protocolo de Adopción Internacional del servicio, que sufrió una revisión y actualización también en el año 2010 (*anexo 3*).

El paciente es citado en la Consulta de Adopción Internacional y Pediatría Tropical a su llegada a España que se recomienda al menos 15 días después de su llegada salvo incidencias clínicas.

En la valoración inicial se realiza anamnesis completa con datos biográficos, epidemiológicos, sanitarios y sociales. Examen físico exhaustivo y valoración antropométrica completa: peso, talla y perímetro craneal. Se solicitan de forma sistemática las siguientes pruebas complementarias: hemograma, bioquímica, serologías frente a: VIH, VHB, VHC, sífilis, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela y HVA. Prueba de



## Material y métodos

tuberculina y recogida de 3 muestras de heces en días alternos para estudio de parásitos intestinales. Son citados en 15 días para resultados y seguimiento clínico.

Si no se detecta patología que precise otras pruebas diagnósticas o tratamiento, se realiza un segundo control clínico rutinario a los 6 meses de su llegada a España, para valorar evolución y adaptación física, nutricional, neurocognitiva y social. Se realiza exploración física completa y valoración antropométrica; una segunda prueba de tuberculina para asegurar el periodo ventana y nueva recogida de 3 muestras de heces en días alternos para estudio de parásitos intestinales. Habitualmente se realiza otra consulta de seguimiento a los 12 meses para valoración clínica y nutricional, así como valoración de la adaptación social y evolución escolar. Según accesibilidad de los pacientes, si la evolución de éstos es satisfactoria a los 6 meses pueden ser dados de alta para seguimiento por su pediatra de AP. En ese caso se realiza una cita telefónica programada para la valoración nutricional a los 12 meses. En caso de encontrar hallazgos patológicos en cualquier momento del seguimiento se amplían los estudios pertinentes incluyendo interconsultas a especialistas.

Respecto al estudio de la parasitosis intestinal dentro de este protocolo, la valoración inicial, con recogida de 3 muestras de heces, se realiza en la primera consulta del paciente a la Unidad dentro de los primeros 15 días de su llegada a España, citándose para los primeros resultados a las 2 semanas de esta valoración inicial.

En caso de diagnóstico de GI se inicia el tratamiento y se solicitan nuevo estudio de heces a los 10-15 días de finalizarlo, con nueva consulta en una semana. En condiciones normales de cumplimiento y tolerancia al régimen terapéutico, el protocolo asegura completar el tratamiento de GI al mes de su llegada a España. El establecimiento de un nuevo ciclo terapéutico, si fuese necesario, se realiza en 3 semanas aproximadamente, tras comprobación de las heces. Esta pauta implica erradicación confirmada de *Gi* aproximadamente en 3 semanas si precisan sólo un ciclo de tratamiento; o en 7, 11 o 15 semanas si precisan un 2º, 3º o 4º ciclos de tratamiento respectivamente. Durante los tratamientos farmacológicos, los padres de los pacientes tienen la posibilidad de llamar de lunes a viernes en horario de mañana en caso de presenta intolerancia al fármaco u otro efecto adverso relacionado.

## Estudio de muestras fecales

### *Recolección de muestras*

Las muestras fecales son recogidas por los padres en 3 días no consecutivos y se conservan entre 2-8°C para analizar en 1-2 días; si se demora el análisis, las muestras son congeladas. La última muestra se entrega habitualmente en las 24 horas siguientes a la recogida. El procesamiento se realiza dentro del circuito del laboratorio habitual por lo que el análisis de las heces no se produce durante la primera hora de la recogida.

Las muestras son procesadas en dos partes:

- Las congeladas se descongelan hasta temperatura ambiente (15-30°C). Una parte de la muestra se mantiene en fresco para realizar ICT y visualización en fresco, si se cumplen las condiciones de recogida; en ese caso se elige de las 3 muestras aquella más diarreica o blanda.
- En las heces frescas de las 3 muestras recogidas se realizan técnicas de concentración, conservación con sodio-acetato-formalina y tinción con Field-Giemsa y Ziehl modificado para parásitos, para observación microscópica.

Tras separar las muestras, ICT y observación microscópica son realizadas en todas las muestras por un microbiólogo experto diferente, sin conocer entre ellos el resultado de la otra muestra.

### *Examen macroscópico y procesamiento general*

Todas las muestras son analizadas según el protocolo habitual del Laboratorio de Microbiología – Sección de referencia de Parasitología del Hospital Universitario La Paz- Hospital Carlos III de Madrid:

Se manejan las muestras con guantes y bajo cabina de flujo o campana extractora (cabinas de seguridad de clase I o II).

Las muestras fecales han sido examinadas macroscópicamente y se describen sus características de: consistencia (diarreicas, blandas o normales), presencia de sangre, moco y elementos parasitarios macroscópicos.

## Material y métodos

A todas las muestras fecales se le ha realizado la técnica de concentración de Ridley. Todas las muestras son procesadas para tinción directa con Giemsa o Field y Ziehl-Neelsen modificado.

No se ha realizado el examen en fresco, que permitiría una mejor detección de trofozoitos, de forma rutinaria en todas las muestras, sólo en las muestras líquidas o diarreicas que son entregadas en un plazo no superior a 1 hora desde su emisión por petición del clínico. Por este motivo no hemos considerado para nuestro estudio los resultados del examen en fresco.

### *Técnica de concentración de Ridley*

Se realizan en todas las muestras la técnica de concentración de Ridley, para aumentar la sensibilidad del examen parasitológico, mediante concentración con *sodium acetato de formalina* (SAF) (128).

En un tubo de cristal de boca ancha, se mezclan 3.3 ml de SAF y 20 microlitros de Triton X con 1 g. de heces aproximadamente, ayudándose con varillas de madera e incluyendo porciones internas y externas de materia fecal, hasta obtener una suspensión turbia.

Se deja reposar durante 15 minutos, para inactivación de patógenos.

Se filtra o se cuela la suspensión mediante un colador de café, de diámetro de poro de 425 µm, y se vierte el filtrado en un tubo de ensayo largo.

Se añade 1,25 ml de Acetato de Etilo para emulsionar las grasas y se mezcla bien en el agitador durante 15 segundos.

Se transfiere a un tubo cónico de centrifuga de 10 ml y se centrifuga durante 3 minutos a 3000 rpm. Al finalizar la centrifugación deberán observarse 4 capas: éter, tapón de residuos, formalina y sedimento.

Se despega cuidadosamente el tapón de residuos con varillas de madera para evitar que caiga en el sedimento, y se decanta por inversión rápida del tubo.

Se mezcla bien el sedimento y se transfiere una gota a un portaobjetos limpio.

Se añade al portaobjetos una gota de lugol diluido al 20% (1:5) en suero salino y se coloca un cubreobjetos de 20 x 20 mm.

Se examina al microscopio para detectar la presencia de quistes. Se utiliza el objetivo seco de 40x para la identificación de quistes.

Para la detección e identificación quistes de *Gi* se procederá valorando la presencia, número, forma y tamaño de los núcleos. Los quistes de *Gi* presentan 4 núcleos y un tamaño de 8-12 micrometros.

Se considera el hallazgo de *Blastocystis hominis* (*Bh*) un indicador que aumenta la probabilidad de encontrar quistes de *Gi*. Se registra todo parásito hallado se considere o no patógeno, ya que la presencia de parásitos no patógenos suele asociarse con la presencia de otros parásitos patógenos.

### Test de ICT para la detección de antígeno de *Giardia intestinalis* en muestras fecales

El método de ICT utilizado, **CERTEST CRYPTO-GIARDIA CARD TEST (BIOTEC)®**, realiza detección cualitativa simultánea de *Cryptosporidium* y *Gi* en heces. Es una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral de un solo paso, permitiendo obtener resultados en diez minutos. En nuestro estudio analizaremos sus resultados respecto a *Gi* únicamente.



Tubo para la dilución de la muestra. Abrir el tubo para la dilución de la muestra y con la ayuda de un palito tomar suficiente cantidad de muestra de las heces recogidas. Para ello se introducirá el palito una sola vez en 4 zonas distintas de la muestra tomando una cantidad de heces aproximada de 125 mg y posteriormente se introducirá la muestra en el tubo para dilución de la muestra. Para muestras líquidas, añadir aproximadamente 125 µL de muestra utilizando una micropipeta.



Cortar la punta del tapón y añadir 4 gotas del líquido en la ventana circular marcada con la letra S, evitando añadir partículas sólidas con el líquido. Leer los resultados en 10 minutos. No leer superados los 10 minutos.

## Material y métodos



Cerrar el tubo con la muestra y agitarlo para facilitar su dispersión.



Ventana de resultados

Línea de Control (C)

Ventana circular para la muestra (S)



1 Negativo



2 Crypto y Giardia positivo



3 Giardia positivo



4 Crypto positivo

**Figura 10 – Instrucciones de uso de test de inmunocromatografía de flujo lateral para detección de antígeno de Giardia intestinalis CerTest Crypto-Giardia Combo Card Test® (Certest-Biotec).**

**CerTest Crypto-Giardia Combo Card Test® (Certest-Biotec)** presenta una membrana de nitrocelulosa que ha sido fijada previamente con Ac monoclonales de ratón frente a *Cryptosporidium* y *Gi* en la línea de test, y con Ac policlonales de conejo frente a una proteína específica. En el material absorbente para la muestra se han dispensado tres preparaciones de reactivos: una preparación con Ac monoclonales de ratón frente a *Cryptosporidium* conjugada con látex de poliestileno rojo, una preparación con Ac monoclonales de ratón frente a *Gi* conjugada con látex de poliestileno azul y otra preparación (proteína específica de unión) conjugada con látex de poliestireno verde, formando tres complejos coloreados conjugados.

Si la muestra es *Cryptosporidium* positiva, los Ag de la muestra diluida reaccionan con el complejo conjugado coloreado rojo (Ac monoclonales anti-*Cryptosporidium*-microesferas rojas de látex) y si la muestra es *Gi* positiva, los Ag de la muestra diluida reaccionan con el complejo conjugado coloreado azul (Ac anti-*giardia*-micro esfera azul de látex) los cuales fueron secados previamente en el material absorbente. Esta mezcla avanza por capilaridad a través de la membrana. Conforme la muestra va migrando también lo hacen los complejos conjugados. Los anticuerpos anti-*Cryptosporidium* y anti-*Giardia* presentes en la membrana (líneas de test) capturarán los complejos coloreados del test y serán visibles las líneas roja y azul.

Si la muestra es negativa, no hay presencia de *Cryptosporidium* ni de *Gi* o los Ags están presentes en una concentración inferior al límite de detección, y no se produce reacción con el complejo coloreado rojo/azul. Los Ac anti-*Cryptosporidium* y anti-*Gi* presentes en la membrana (líneas de test) no capturarán los Ag-complejos coloreados rojo y azul (no formado) y no aparecerán las líneas rojas ni azules.

Independientemente de que la muestra sea positiva o negativa, la mezcla continuará moviéndose a través de la membrana hacia los Acs inmovilizados frente a la proteína específica localizados en la línea de control. Estos Acs anti-proteína específica presentes en la membrana capturarán el complejo conjugado de control y la línea de control verde siempre aparecerá, verificando que el volumen de muestra es suficiente, que el flujo ha sido apropiado y actuando como control interno de los reactivos.

Las recomendaciones del fabricante para la utilización del kit recogen que las muestras deben conservarse en frío (2-8°C) durante 1-2 días hasta el momento de utilizarlas. Para conservar muestras durante un tiempo prolongado deben mantenerse congeladas a -20°C. En ese caso debe descongelarse totalmente y alcanzar la temperatura ambiente (15-30°C) para poder utilizarla en la prueba. Debe realizarse en muestras frescas o muestras frescas congeladas sin conservantes ni fijadores.

A pesar de que la intensidad de las líneas de color variará en función a la concentración de Ag presentes en la muestra, la valoración del test es sólo cualitativa, sin poder interpretarse esta intensidad de forma cuantitativa.

La ficha técnica del producto<sup>129</sup> refiere, frente al estudio microscópico, una Sensibilidad para el diagnóstico de *Gi* del 97% y una Especificidad >99%, resultando el VPP >99% y el VPN 99%.

## Material y métodos

La Sensibilidad del test puede verse afectada por el momento de recogida de las heces. La ficha técnica recomienda recoger la muestra de heces dentro de las primeras semanas de la aparición de los síntomas, ya que pasado este tiempo la presencia de parásitos eliminados en heces disminuye considerablemente.

## Rangos de laboratorio

**Hemograma:** se realiza incluyendo hemoglobina, hematocrito, leucocitos y distribución celular, y plaquetas. El hemograma se realizó con contador celular ABX Pentra 120. Se recoge en este estudio el nivel de hemoglobina para la definición de anemia.

*Definición de anemia:* niveles de Hb en determinación válida por debajo de los considerados normales para su edad según la OMS, ver *tabla 11*<sup>130</sup>.

**Bioquímica:** Las determinaciones bioquímicas se efectuaron con analizador multicanal Synchron LX-20 (BECKMAW-IZASA).

*Definición de ferropenia:* niveles de ferritina en determinación válida por debajo de los considerados normales para su edad según la OMS, ver *tabla 12*<sup>131</sup>.

En relación a la valoración de comorbilidades, no se realiza de forma sistemática Ac de celiaquía ni determinación de inmunoglobulinas salvo sospecha clínica. Durante el periodo 2008-2010 también se realizó determinación de inmunoglobulinas de forma sistemática en el contexto de otro estudio. En esos pacientes también se ha recogido el dato (*ver tabla 13*).

Población	Sin anemia*	Anemia*		
		Leve*	Moderada	Grave
Niños de 6 a 59 meses de edad	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Niños de 5 a 11 años de edad	115 o superior	110-114	80-109	menos de 80
Niños de 12 a 14 años de edad	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres embarazadas	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Varones (15 años o mayores)	130 o superior	100-129	80-109	menos de 80

**Tabla 11 – Definición de anemia por edades según criterios de la OMS<sup>130</sup>.**

	Ferritina en suero (µg/l)			
	Menos de 5 años de edad		5 años de edad o más	
	Varón	Mujer	Varón	Mujer
Disminución de las reservas de hierro	<12	<12	<15	<15
Disminución de las reservas de hierro en presencia de infección	<30	<30	-	-
Riesgo grave de sobrecarga de hierro (adultos)	-	-	>200	>150

**Tabla 12 – Definición de ferropenia por edades y sexo según criterio de la OMS<sup>131</sup>.**



VALORES NORMALES DE INMUNOGLOBULINAS (mg/dl)			
Edad	IgG	IgA	IgM
Recién nacido	1030+/-200	2,0+/-3,2	11,0+/-5,0
1-3 meses	430+/-119	21,0+/-13,0	43,0+/-17,0
4-6 meses	420+/-186	28,0+/-18,0	43,0+/-17,0
7-12 meses	660+/-219	37,0+/-18,0	54,0+/-23,0
13-24 meses	760+/-209	50,0+/-24,0	58,0+/-23,0
25-36 meses	890+/-183	71,0+/-37,0	61,0+/-19,0
3-5 años	920+/-228	93,0+/-27,0	56,0+/-18,0
6-8 años	920+/-256	124,0+/-45,0	65,0+/-25,0
9-11 meses	1120+/-235	131,0+/-60,0	79,0+/-33,0
12-16 años	940+/-124	148,0+/-63,0	59,0+/-20,0
Adultos	1150+/-305	200,0+/-61,0	99,0+/-27,0

Tabla 13 – Niveles normales de inmunoglobulinas según la edad<sup>132</sup>.

## Valoración de la eficacia y seguridad farmacológicas

En la revisión retrospectiva de casos, y sobre todo, con la implementación del protocolo de tratamiento, se ha valorado la eficacia de los fármacos en relación a su capacidad de erradicación de la infección por *Gi*.

*Definición de GI:* paciente con detección de quistes de *Gi* en visualización directa de las heces o determinación de antígeno de *Gi* positivo en heces, independientemente de la presencia de síntomas clínicos o no.

*Definición de GI refractario:* se considera GI refractaria en este estudio a aquella infección por *Gi* bien documentada en la que, tras tratamiento en pauta y dosis correctas, se siguen visualizando quistes de *Gi* en heces en control a los 15 días o en control a los 2 meses después del tratamiento.

*Definición de erradicación:* negativización de las heces para *Gi*, tanto por microscopía como por detección rápida de Ag en heces, en 3 muestras no consecutivas recogidas 15 días después del tratamiento y de nuevo 2 meses después.

*GI sintomática*: se define como aquella infección por *Gi* confirmada en heces, donde el paciente refiere, espontáneamente o tras anamnesis dirigida, síntomas compatibles con el espectro clínico habitual de la infección: distensión abdominal, dolor abdominal, anorexia, flatulencia, etc...No se consideran las alteraciones analíticas para la definición de GI sintomática.

La seguridad del fármaco se ha evaluado mediante registro de todos los efectos adversos y efectos adversos severos referidos por el paciente directamente o tras anamnesis dirigida.

*Efecto adverso*: desarrollo de cualquier signo o síntoma que no existía antes o que empeora desde el comienzo del tratamiento.

*Efecto adverso severo*: muerte, cualquier acontecimiento que amenace la vida, eventos incapacitantes o aquellos que requieren hospitalización.

## Valoración nutricional

En la fase retrospectiva se ha considerado que existe retraso pondero-estatural cuando consta dentro de los diagnósticos del médico responsable tras la evaluación clínica y antropométrica, según los criterios utilizados por cada profesional y en el momento de la valoración.

Desde la implementación del Protocolo en estudio, se valora de forma sistemática en la exploración física los datos antropométricos: peso, longitud/talla, perímetro craneal. Todos los valores antropométricos se realizan mediante los procedimientos de medición estandarizados recomendados por la OMS<sup>128</sup>. En menores hasta los dos años de edad, se ha determinado la longitud en decúbito supino, a partir de los 24 meses se ha medido la talla en bipedestación.

Dadas las características de nuestra muestra, con pacientes procedentes de toda la geografía mundial, hemos considerado lo más riguroso escoger como tablas antropométricas de referencia las tablas de la OMS, que pueden aplicarse para el conjunto de áreas geográficas (han sido elaboradas en pacientes provenientes de Brasil, Estados Unidos, Ghana, India, Noruega y Omán) y que representan más fielmente el desarrollo somático incluyendo razas y diferentes entornos socioeconómicos. Se utilizan a través de los software Anthro (v. 3.2.2) y Anthro Plus (v 1.0.4), para calcular los índices nutricionales y sus Z scores:

## Material y métodos

peso para la edad, longitud/talla para la edad, IMC para la edad, peso para la longitud/talla. El cálculo del Z score se realiza a través del macro para *Stata igrowup\_stata\_restricted.ado*, disponible a través de la página web de la OMS <http://www.who.int/childgrowth/software/es/><sup>133</sup>. Acorde con las recomendaciones de la OMS, se utiliza el Z score como sistema de clasificación, por su gran capacidad definitoria de la situación nutricional y la posibilidad de calcular estadísticas descriptivas, así como por permitir la comparación entre diferentes grupos de edad.

Se respetan en las tablas antropométricas los límites establecidos por la OMS para su utilización: peso para la edad (0-120 meses), estatura para la edad (0-228 meses), IMC para la edad (0-228 meses).

Las actualizaciones realizadas por la OMS en la versión moderna de sus tablas permiten la utilización del IMC corregido para la edad del paciente en todos los rangos etarios. Este diseño fue corregido en la transición de la longitud (menores de 2 años) a la talla en bipedestación (mayores de 2 años), y habilita el uso del IMC/E en todos los rangos de edad, siendo actualmente el indicador recomendado por la OMS para la situación nutricional desde los 0 a los 19 años.

Además de este índice, incluimos en el análisis el P/T ya que venía siendo el indicador más utilizado hasta ahora en nuestro medio, interpretándolo con precaución en niños mayores.

Se analizan también en nuestro estudio los Z score del peso y la talla para la edad (no utilizados habitualmente en la valoración nutricional de otros grupos de pacientes). Esto nos permite, por un lado, evidenciar precozmente los cambios, facilitando la dinámica de la recuperación ponderal. Por otro lado, los valores antropométricos habituales con la talla en el denominador (IMC/E, P/T), pueden sufrir una alteración dando valores falsamente buenos dado que nuestra población puede haber estado potencialmente expuesta a una desnutrición crónica que afecte a la talla. Por último, incluimos los índices de Waterlow (para la valoración de la desnutrición) y el índice de Suckla, habitualmente menos utilizado pero que nos permite incluir más fielmente la valoración del sobrepeso. A continuación se describen la fórmula de cálculo y los rangos de clasificación (*tabla 14*) para cada uno de estos indicadores.

No están disponibles en las herramientas de la OMS tablas para el cálculo del Z score de la velocidad de crecimiento, por lo que para este cálculo se recurren a las tablas nacionales (Estudio Longitudinal de crecimiento 1978/2000)<sup>134</sup>, a través de la aplicación de la Sociedad Española de Gastroenterología,

Hepatología y Nutrición Pediátricas, disponible a través de la página web de dicha Sociedad <https://www.gastroinf.es/nutricional/>.

Descripción de los índices nutricionales calculados:

- *Índice de masa corporal (IMC)*: peso (kg)/talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Valorado en Z score ya que varía con la edad. Útil para la valoración del sobrepeso y la desnutrición.
- *Peso para la talla/longitud (P/T)*: valorado mediante Z score. Valora la relación del peso para la talla independientemente de la edad. Muy útil para detectar precozmente la malnutrición aguda.
- *Índice de Waterlow para el peso (%)*: Peso actual/Peso ideal (p50) para la talla x 100. Informa de malnutrición aguda.
- *Índice de Waterlow para la talla (%)*: Talla actual/Talla ideal (p50) para la edad x 100. Informa de malnutrición crónica.
- *Índice de Suckla*: [(Peso actual/Talla actual) / (Peso en p50/Talla en p50)] /100. A diferencia de los índices de Waterlow, permite valorar desviaciones por exceso o por defecto.

PARÁMETROS NUTRICIONALES EN RELACIÓN A PESO Y TALLA	
Parámetro	Puntos de corte
Peso para la talla	Normal: de P <sub>15</sub> (Z= -1) a P <sub>85</sub> (Z= +1) Subnutrición leve: de P <sub>15</sub> (Z= -1) a P <sub>3</sub> (Z= -2) Subnutrición moderada: de Z -2 a -3 Subnutrición grave: Z < -3 Sobrepeso: de P <sub>85</sub> (Z= +1) a P <sub>97</sub> (Z= +2) Obesidad: Z +2 a +3 Obesidad grave: Z > +3
Porcentaje de peso estándar (índice de Waterlow para el peso): $\frac{\text{Peso real} \times 100}{P_{50} \text{ de peso para la talla}}$	Normal: ≥ 90% Malnutrición leve: 80-89% Malnutrición moderada: 70-79% Malnutrición grave: < 70%
Porcentaje de talla ideal (índice de Waterlow para la talla): $\frac{\text{Talla real} \times 100}{P_{50} \text{ de talla para la talla}}$	Normal: ≥ 95% Malnutrición leve: 90-94% Malnutrición moderada: 85-89% Malnutrición grave: < 85%
Índice nutricional de Shukla $\frac{\text{Peso actual}}{\text{Talla actual}} \div \frac{\text{Peso en } P_{50}}{\text{Talla en } P_{50}}$	Obesidad: > 120 Sobrepeso: > 110 Normalidad: 90-110% Malnutrición leve: 85-90%

## Material y métodos

Talla en P <sub>50</sub>	Malnutrición moderada: 85-75% Malnutrición grave: <75%
Índice de masa corporal: $\frac{\text{Peso actual (kg)}}{\text{Talla actual (m)}^2}$	Obesidad: >P95 Sobrepeso: >P85 Normalidad: P25-P85 Delgadez: P10-P25 Riesgo de malnutrición: P3-P10 Malnutrición: <P3

Tabla 14 – Indicadores nutricionales en relación a peso y talla<sup>135-136</sup>.

## Realización de encuesta nacional entre profesionales.

El diseño de la encuesta se desarrolla a través de la herramienta informática *Google Form*, vinculado a correo Gmail y hoja de recogida de datos de Excel. Se realiza la difusión a través de correo electrónico a partir de las Secretarías Científicas de todas las Sociedades implicadas (Asociación Española de Pediatría: AEP, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria: AEPap, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria: SEPEAP, Sociedad Española de Infectología Pediátrica: SEIP, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas: SEGHN, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria: SeMFyC, Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunitaria: SOMAMFYC, Sociedad Española de Médicos de Familia y Generales: SEMG, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria: SEMERGEN). Del mismo modo se facilitó el acceso a la encuesta a través de un link: [https://docs.google.com/forms/d/18tA8E1BX8HgHMiQeVfH7DDHtJld5agdleMZYMIqlOuo/viewform?c=0&w=1&usp=mail\\_form\\_link](https://docs.google.com/forms/d/18tA8E1BX8HgHMiQeVfH7DDHtJld5agdleMZYMIqlOuo/viewform?c=0&w=1&usp=mail_form_link)) en las direcciones webs oficiales de cada sociedad.

## LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO

La Consulta de Pediatría Tropical y Adopción Internacional fue Unidad de Referencia desde 1998 en el Hospital Carlos III; ha sido integrada en el Hospital Infantil la Paz desde noviembre de 2013, siendo igualmente referente en su área. Desde junio de 2015 se le otorga la categoría como CSUR-ETI Nacional

(Centros, Servicios y Unidades de Referencia de Enfermedades Tropicales Importadas (CSUR-ETI)) por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

Recibe pacientes de la Comunidad de Madrid y también oferta ámbito nacional a pacientes derivados de otras provincias. La población atendida abarca desde los 0 a los 18 años y son prioritariamente niños procedentes de Adopción Internacional (90%) y menores inmigrantes recientes para estudio inicial o pacientes españoles con sospecha de patología tropical.

Los pacientes pueden acceder a esta Consulta derivados por su médico habitual o por petición directa en el centro, según las características administrativas autorizadas por la CAM (SIFSCO) y la categoría como CSUR-ETI del MSYPS. Según la complejidad del caso y el deseo de los pacientes se completa el seguimiento en esta Unidad o se realiza una valoración inicial, remitiendo para seguimiento ulterior a su centro.

Se recomienda que estos menores sean valorados en las primeras 2-3 semanas de su llegada a España y ésta es la actuación habitual; a todos estos pacientes se les ha investigado de forma sistemática la presencia de *Gi* en heces según el protocolo clínico establecido. Esto conlleva que la Unidad aglomere una muestra amplísima de pacientes pediátricos estudiados para descartar parasitosis intestinales, lo cual define un marco óptimo para profundizar en el conocimiento de la GI. Estas condiciones son difíciles de reproducir en otros medios por lo que representa sin duda, una oportunidad única de estudiar una muestra muy significativa de pacientes pediátricos con GI.

## ASPECTOS ÉTICOS

---

### Consentimiento informado

Para la fase observacional retrospectiva no fue posible disponer de consentimiento informado reglado de todos los pacientes en el momento de realizar el estudio.

Por tanto, para asegurar que se cumplen los requerimientos éticos de la declaración de Helsinki, se solicitó aprobación por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital La Paz- Hospital Carlos III, que emitió un dictamen favorable (*anexo 6*).

## Material y métodos

En la fase prospectiva se solicitó a los padres de los pacientes en la consulta, con o sin GI, consentimiento verbal para la utilización de los datos, que fue recogido en la historia clínica de los pacientes.

En cualquier caso, en ambas fases del estudio no se realiza ninguna prueba complementaria ni tratamiento a los pacientes fuera de la práctica clínica habitual para la patología presentada, integrando los estudios dentro de los protocolos clínicos estándar del Servicio, conforme a lo recomendado por las Sociedades Científicas y los datos referidos en la literatura. El protocolo propuesto e implementado en la fase prospectiva fue elaborado por el personal médico del servicio de Pediatría, en el contexto de su práctica clínica habitual y basado en su experiencia clínica previa como referentes nacionales y los datos aportados en las guías publicadas; contando dicho protocolo con el respaldo de la Dirección del Hospital Carlos III, y el aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (*anexos 4 y 5*).

En caso de que por las circunstancias del paciente no se realizara seguimiento durante los 12 meses según el protocolo habitual, se solicita verbalmente en el momento del alta, autorización a los padres para recibir una llamada telefónica para recogida de los datos nutricionales a los 12 meses de seguimiento, recogiendo dicha autorización en la historia clínica.

Para el análisis y utilización de datos obtenidos de la fase prospectiva se solicitó de nuevo valoración al Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital La Paz, que emitió un informe favorable (*anexo 9*).

Para la utilización de los medicamentos antiparasitarios elegidos en cada momento, se han realizado los trámites necesarios para cada fármaco establecidos en la práctica clínica habitual, según su calificación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como: Medicamento Extranjero, Medicamento de Uso Compasivo o Medicamento en Investigación; solicitando consentimiento informado de los padres por escrito o autorización hospitalaria cuando las características del fármaco lo requieran.

La realización de la encuesta a los profesionales iba acompañada de un texto informativo donde se aseguraba la confidencialidad de los datos del encuestado, y pedía la aceptación de las condiciones y autorización para el uso de los datos obtenidos de la encuesta. No existía ninguna variable referente a datos personales del encuestado, salvo especialidad y provincia donde desempeña su trabajo habitual, que permitiera identificar la identidad del encuestado. El soporte informático *Google Form* permite al

realizador de la encuesta recibir los resultados agrupados en un Excel, asegurando así no recibir información del mail u otro dato del remitente.

## Evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica

Este estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Carlos III-Hospital Universitario La Paz en una primera fase (*anexo 6*) y por la Comisión de Investigación IdiPAZ y el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Paz para la fase prospectiva (*anexos 8 y 9*), acreditados éstos para realizar una evaluación ética de los trabajos de investigación, que emitieron un dictamen favorable para este estudio según el diseño descrito.

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de la declaración de Helsinki, en la edición vigente durante el estudio, para la investigación con seres humanos.

## Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y del Hospital Carlos III

Del mismo modo se solicitaron para la realización del estudio y para la implementación del protocolo propuesto, el respaldo de la Dirección del Hospital Carlos III; así como el aval científico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (*anexos 4 y 5*).

## Clasificación de la AEMPS

Dado que el estudio recoge información sobre medicamentos de uso humano, previamente a la valoración por el Comité Ético de Investigación Clínica se solicitó clasificación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de acuerdo con la orden SAS 3740/2009, siendo clasificado por ésta como estudio **EPA-OD** con el código **AJJ-GIA-2015-01** (*anexo 7*).



## Confidencialidad de los datos

Los datos recogidos se han manejado con la máxima confidencialidad, de acuerdo a la LOPD 15/1999. Las hojas de recogida de datos utilizadas para el estudio no contenían nombre, iniciales o cualquier información personal de los pacientes que permita su identificación. Los pacientes son identificados con un código numérico que lo relaciona con otro registro donde se identifican sus datos personales, y a los que sólo el investigador tiene acceso. Para garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo el médico responsable del paciente adjudica dicho código numérico, de manera que se realiza un registro interno anónimo y confidencial de los casos. A la base de datos diseñada para la recogida de los mismos así como al procesamiento de la información tuvieron acceso restringido los investigadores del proyecto.

La encuesta distribuida entre los profesionales sanitarios no contiene ningún ítem identificador del profesional salvo la provincia de trabajo y su nivel asistencial, para asegurar el anonimato de los encuestados y, de paso, la objetividad de sus respuestas, y se vuelca automáticamente a un registro de respuestas sin precisar mail del remitente ni otro dato identificativo.

## ESTADÍSTICA

---

### Criterios de valoración

#### *Estudio retrospectivo y prospectivo de los pacientes con giardiasis intestinal*

- Definición y caracterización de los niños con GI:

Datos epidemiológicos: edad, sexo, continente y país de origen. Adopción Internacional o inmigrante. Tiempo transcurrido desde la llegada a España y el primer aislamiento de *Gi*. Viajes intercurrentes a zonas de riesgo. Antecedente de institucionalización o de casos familiares de GI.

- Definición de las características clínicas/microbiológicas: presencia de síntomas clínicos, comorbilidad, alteraciones analíticas asociadas, retraso ponderal. Documentación de co-infecciones.

- Identificación de factores de riesgo para la evidencia de fracaso terapéutico.

- Análisis de situación nutricional clínica y analítica (anemia / ferropenia) al diagnóstico.

- Análisis de la validez y seguridad de la microscopía en 3 muestra de heces y de la determinación de antígeno de *Gi* como test diagnóstico.
- Respuesta terapéutica: definida como negativización de la *Gi* en las heces con el empleo de los diferentes fármacos de 2ª línea utilizados tras los fracasos terapéuticos con la terapia de elección.

### *Valoración nutricional*

- Descripción de la situación nutricional de pacientes con GI. Cálculo de Z score para peso para la edad, longitud/talla para la edad, IMC para la edad, peso para la talla, I. de Waterlow para el peso y para la talla, I. de Suckla.
- Comparación de la situación nutricional basal de la cohorte de niños expuestos a infección por *Gi* frente a los no expuestos, así como el sub-análisis dentro de los niños infectados comparando a los pacientes respondedores o no a los fármacos de primera línea.
- Valoración de la recuperación de los valores y de los índices nutricionales a los 6 y a los 12 meses de seguimiento para estos grupos. Valoración de la velocidad de crecimiento en ambos grupos.

### *Valoración de ICT frente a la microscopía*

- Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN en nuestra muestra del test de ICT frente a la microscopía. Correlación entre ambos test.
- Cálculo de la prevalencia de *Gi* en nuestra muestra.

### *Encuesta a profesionales sobre fármacos antigiardiásicos*

- Conocimiento del algoritmo diagnóstico-terapéutico utilizado por los profesionales en el manejo de la GI pediátrica.

Valoración de forma global y estratificada por puestos de trabajo, de las siguientes variables:

- Actitud diagnóstica ante la sospecha clínica de GI.
- Acceso a los diferentes métodos diagnósticos, uso de la analítica sanguínea en el estudio de la GI.
- Fármacos utilizados en el caso de tratamiento empírico de la *Gi* y en caso de confirmación de la *Gi*.

## Material y métodos

- Adecuación de las dosis de fármacos. Uso de las pautas alternativas de administración: metronidazol a altas dosis, uso de varios ciclos...
- Selección de pacientes para tratamiento.
- Tipo de seguimiento tras el tratamiento: comprobación microbiológica, seguimiento clínico. Indicaciones de derivación.
- Actitud frente a los fracasos terapéuticos. Fármacos de 2ª línea de elección. Conocimiento, uso y efectos adversos detectados con los fármacos de 2ª línea. Utilización de fármacos dispensados por Medicamentos Extranjeros.

## Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizarán mediante el paquete estadístico STATA versión 12.

Las variables cualitativas se expresarán como medias, desviación estándar, máximo y mínimo en caso de presentar distribución normal, o mediana y rango intercuartílico en caso de no presentarla. Las variables cuantitativas y ordinales serán descritas como frecuencias relativas y absolutas. Tanto para los grupos independientes como pareados se emplearán las pruebas-T para variables cuantitativas. Si fuese necesario, se emplearán pruebas no paramétricas. El Chi-cuadrado se aplicará en variables categóricas de tendencia lineal y el test exacto de Fisher será aplicado cuando sea apropiado, mientras que la U de Mann-Whitney se utilizará para variables ordinales. El coeficiente de correlación de Pearson y el rho de Spearman se emplearán para analizar la relación lineal entre la resistencia y el resto de las variables y se ha obtenido la Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%. En cuanto a los valores de p, se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$  y los intervalos de confianza se fijaron en el 95%.

Para realizar el análisis multivariable, dado que la variable dependiente es binaria (GI sensible o refractario al tratamiento), se estiman modelos de regresión logística. Para ello se analizan todas aquellas variables que en los análisis univariantes presentan un valor p inferior a 0,2. La significación estadística de las variables se contrasta con la prueba de razón de verosimilitudes. Los modelos se resumen mostrando los coeficientes, las Odds Ratios y sus intervalos de confianza al 95%, y el valor p de la variable, y se estima la constante.

Para calcular la validez y seguridad del test de ICT se calculan Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del test, considerando el gold-estándar la microscopía. Para valorar la correlación con la microscopía se calcula el coeficiente kappa.

Para evaluar la recuperación pondero-estatural, se evalúan los cambios a los 6 y 12 meses con respecto a la situación inicial para cada una de las variables, analizando por separado los pacientes expuestos y no expuestos a la infección por *Gi*. Se realiza la comparación intra-grupos (comparaciones con respecto a los valores iniciales dentro del grupo de infectados por *Gi* y dentro del grupo de adoptados sin infección por *Gi*), para valorar si ha habido una modificación significativa en cada variable en cada uno de los grupos. Por otro lado, para valorar si estos cambios presentan diferencias significativas entre expuestos y no expuestos, se realizan las comparaciones entre-grupos. Las comparaciones intra-grupos se pueden realizar con la prueba de la t de Student para muestras dependientes o con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Las comparaciones entre grupos se pueden realizar con la prueba de la t de Student, o con la prueba de Mann-Whitney. Para las comparaciones realizadas con pruebas paramétricas (t de Student) los cambios se describen mediante la media y la desviación estándar. Para las comparaciones realizadas con pruebas no paramétricas (Wilcoxon o Mann-Whitney) los cambios se describen mediante la mediana y el rango intercuartil. Al igual que en el punto anterior encontramos que ninguna de las variables presenta una desviación muy fuerte de la normalidad. Tras esta comprobación, se expresan aquí los resultados de las pruebas paramétricas.

En el análisis descriptivo de los resultados de la encuesta, se estudian las respuestas analizando para cada variable la distribución en frecuencias (N y %). Para el análisis de las diferencias de abordaje diagnóstico-terapéutico según el puesto de trabajo del profesional, para cada variable se realiza la comparación global de las 6 categorías profesionales mediante prueba exacta de Fisher, obteniendo el valor de p global.

Para conocer entre qué categorías se produce la diferencia, es necesaria la comparación dos a dos, lo que se realiza para aquellas variables que presentaban asociación (p global significativa) con el puesto de trabajo.

## Material y métodos

También se han agrupado y analizado de nuevo en dos variables: Pediatría de Atención Primaria a especialistas hospitalarios (incluyendo pediatras generales hospitalarios, infectólogos pediátricos, gastroenterólogos pediátricos y tropicalistas pediátricos).

## RESULTADOS

---



## **RESULTADOS FASE 1.**

### **ESTUDIO DE PACIENTES CON GIARDIASIS INTESTINAL.**

### **REVISIÓN RETROSPECTIVA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA.**

---

En el periodo comprendido entre julio 1997 y agosto del 2010 seleccionamos 436 pacientes con infección por *Gi*. Se descartan 85 pacientes por presentar registros incompletos; la mayoría de estos pacientes pertenecen a los primeros años de estudio.

## **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

---

El número total de casos analizados en el estudio retrospectivo finalmente es de 351 niños con infección por *Gi* provenientes de 32 países, de toda la geografía mundial. En la *tabla 15* se muestra la distribución de los casos por países y en la *tabla 16* y *figuras 11 y 12* por áreas geográficas, agrupados por zonas con patrones de riesgo sanitario tropical similares.

Los países de origen más frecuentes de los adoptados en el periodo estudiado son India, Etiopía, China, Rusia y Nepal. Los tres primeros países aglomeran la mitad de los pacientes (53,2%). Por áreas geográficas, casi la mitad de los pacientes provienen de Asia (43,2%), seguidos de África Subsahariana, Latinoamérica-Caribe y Europa del Este a partes iguales.



RESULTADOS. Estudio retrospectivo

PAÍS DE ORIGEN	N	Porcentaje
<b>India</b>	<b>86</b>	<b>24,5%</b>
<b>Etiopía</b>	<b>57</b>	<b>16,2%</b>
<b>China</b>	<b>44</b>	<b>12,5%</b>
<b>Rusia</b>	<b>24</b>	<b>6,8%</b>
<b>Nepal</b>	<b>22</b>	<b>6,3%</b>
Ucrania	21	6,0%
Ecuador	15	4,3%
Bolivia	8	2,3%
Colombia	8	2,3%
Brasil	7	2,0%
Guinea Ecuatorial	6	1,7%
Rumanía	6	1,7%
Méjico	5	1,4%
Perú	5	1,4%
Bulgaria	4	1,1%
República Dominicana	4	1,1%
Colombia	3	0,9%
Argentina	3	0,9%
Guinea Bissau	3	0,9%
Haití	3	0,9%
Kazajstán	2	0,6%
Marruecos	2	0,6%
Mozambique	2	0,6%
Panamá	2	0,6%
Camerún	1	0,3%
Cuba	1	0,3%
Honduras	1	0,3%
Madagascar	1	0,3%
Nicaragua	1	0,3%
Sahara	1	0,3%
<b>No consta</b>	<b>3</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>100%</b>

Tabla 15 – Distribución de los pacientes por países (fase retrospectiva).

REGIÓN GEOGRÁFICA	N	Porcentaje
Asia	152	43,3%
África subsahariana	70	19,9%
América y Caribe	66	18,8%
Rusia y Europa del Este	57	16,2%
África del norte	3	0,9%
No consta	3	0,9%
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 16 – Distribución de los pacientes por regiones geográficas (fase retrospectiva).

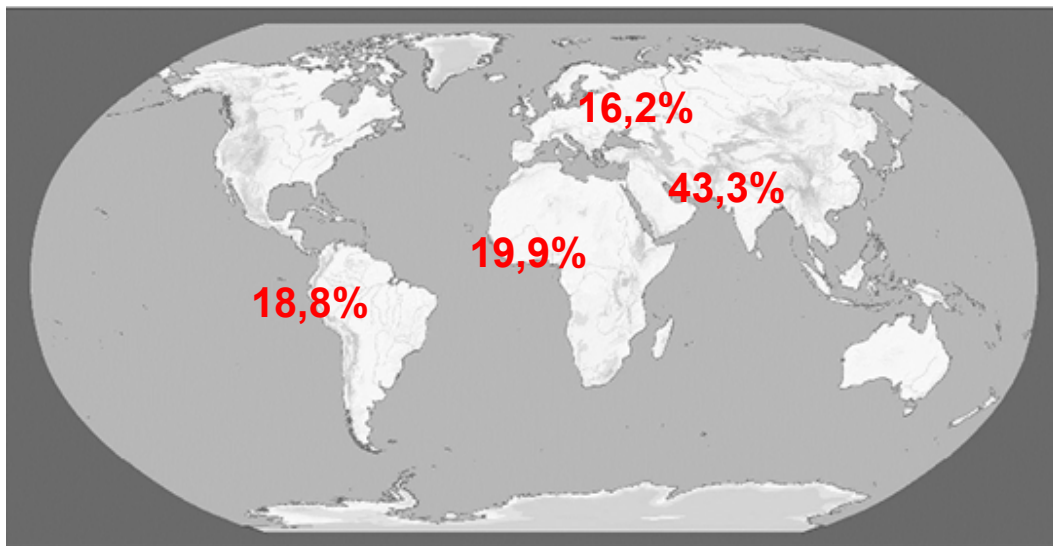


Figura 11 – Mapa con la distribución de pacientes por regiones geográficas.

## RESULTADOS. Estudio retrospectivo

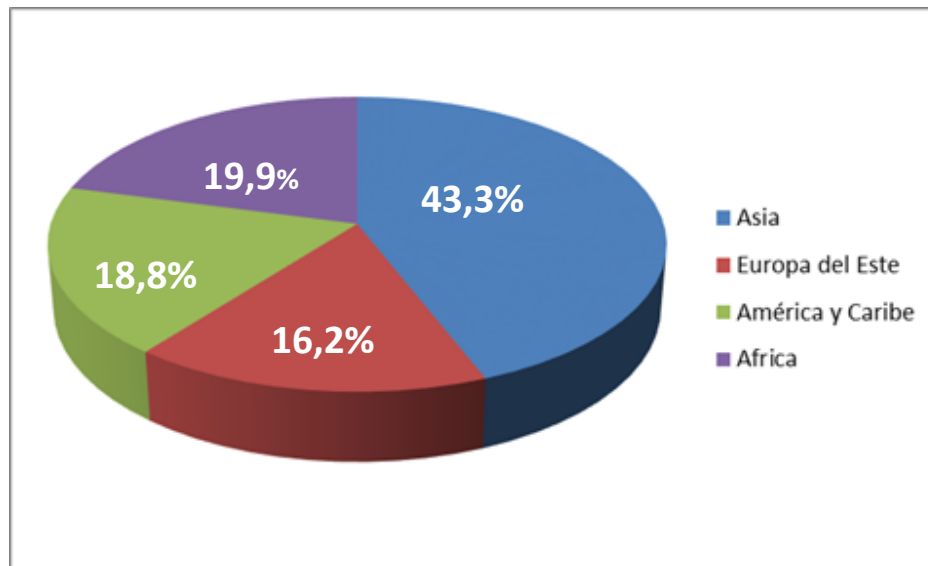


Figura 12 – Gráfico con la distribución de pacientes por regiones geográficas.

Se observa que la distribución por sexos es homogénea; 50,9% niñas y 49,1% niños. La edad de los pacientes oscila entre los 2 meses de edad y los 13 años, siendo la mediana de edad 2,66 (RIC 3,48).

Respecto a los factores que pueden favorecer la reinfección, previos a la Adopción, un 81,7% (n=287) procedían de un ambiente institucionalizado (orfanato). Además un 13,3% (n=38) referían casos familiares con *Gi* (el 10,10% de los institucionalizados y el 14,06% de los acogidos en un hogar) (tabla 17).

RESIDENCIA PREVIA A SU LLEGADA A ESPAÑA			
	Pacientes	Casos familiares	Porcentaje
Hogar	64	9	14,06%
Orfanato	287	29	10,10%

Tabla 17 – Situación de institucionalización previa o antecedentes de casos familiares de giardiasis intestinal.

Sin embargo, una vez realizada la Adopción Internacional el antecedente de institucionalización en orfanato ya no influiría en el riesgo de reinfección, si no sólo la presencia de casos familiares en su nueva familia. Por eso, y de cara al análisis de la respuesta al tratamiento en España, se analizan por separado las adopciones de hermanos simultáneas y su relación con la presencia de *Gi* refractaria al tratamiento. En este periodo se han adoptado 21 parejas de hermanos, de los cuales sólo 11 fueron adoptados en el mismo momento.

La fecha del primer aislamiento en relación a la llegada a España del paciente se describe en la *tabla 18*. En el 66,4% de los pacientes se aisló *Gi* en el primer mes de su llegada; en el 94,1% de los pacientes se aisló *Gi* en los primeros 3 meses tras llegar a nuestro país, y sólo el 5,9% entre los 3 y 6 meses de su llegada. En general, en los casos diagnosticados después de 3 meses de llegar no podemos descartar que haya sido adquirida en nuestro medio, si bien la escolarización en los adoptados no se realiza antes de los 6 meses en los niños pequeños y antes de los 3 meses en los niños mayores.

TIEMPO TRASCURRIDO DESDE SU LLEGADA A ESPAÑA Y EL PRIMER AISLAMIENTO DE GIARDIA INTESTINALIS			
Tiempo	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<1 mes	233	66,4%	
1-2 meses	68	19,4%	85,8%
2-3 meses	29	8,3%	94,1%
3 meses-6 meses	21	5,9%	100,0%
TOTAL	351	100,0%	

**Tabla 18 – Relación de tiempo transcurrido entre la llegada a España y el primer aislamiento de *Giardia intestinalis*.**

## DATOS CLÍNICOS

Refieren manifestaciones clínicas el 43,6% de los pacientes (n=153). La diarrea es el síntoma más frecuente, presente en el 73,8% de los pacientes sintomáticos. En la *figura 13* se representa la distribución de pacientes sintomáticos y asintomáticos y en la *tabla 19*, la relación de síntomas referidos ordenados por frecuencia. Cada paciente sintomático ha referido entre 1 y 3 de los síntomas descritos.

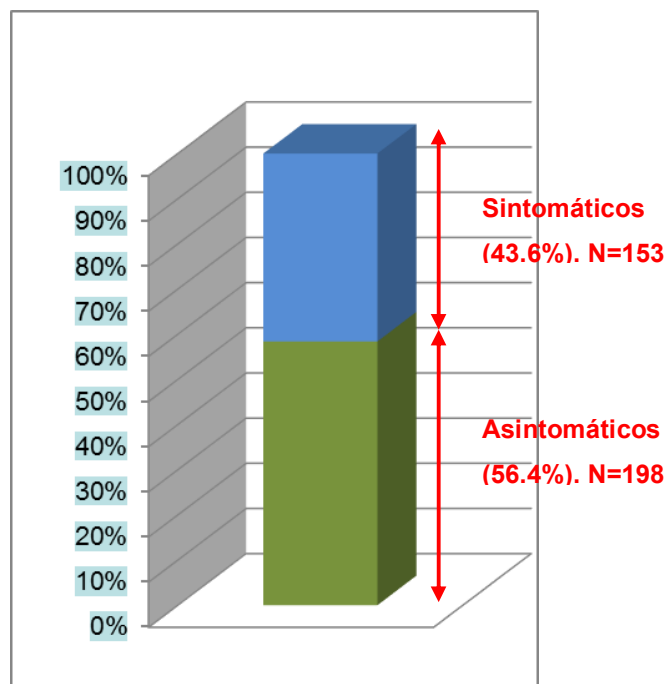


Figura 13 – Relación de pacientes con giardiasis intestinal sintomáticos y asintomáticos.

RELACION DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS	Pacientes	% del total de pacientes sintomáticos
Diarrea*	113	73,8%
Alteración de las características de las heces no diarreicas**	14	9,1%
Rechazo del alimento	13	8,5%
Distensión abdominal	13	8,5%
Dolor abdominal	12	7,8%
Problemas con el sueño	5	3,3%
Aumento de la ingesta	1	0,6%
<b>Otros síntomas referidos (probablemente no en relación a GI):</b>		
Prurito cutáneo	3	2,0%
Fiebre sin foco	2	1,3%
Visualización de parásitos en heces	2	1,3%
Prurito anal	2	1,3%
Hepatomegalia	1	0,7%

**Tabla 19 – Relación de síntomas referidos en niños con giardiasis intestinal ordenados por frecuencia.**

\*Diarrea: aumento en el número o cantidad de las deposiciones o deposiciones líquidas o blandas. \*\*Alteración de las características de las deposiciones no diarreicas (cambio de color, etc... sin aumento de la cantidad ni presencia de deposiciones líquidas o blandas).

Refieren respuesta clínica al tratamiento tras la erradicación de *Gi* el 84% de los pacientes sintomáticos, y no presentan mejoría de los síntomas el 7,4% de los sintomáticos. En 14 pacientes no se ha comprobado o no se ha recogido en la historia la respuesta clínica tras la erradicación.

## ALTERACIONES ANALÍTICAS

Disponemos de datos analíticos en 330 pacientes, correspondientes al estudio inicial. Encontramos anemia en un 28,8% de pacientes (n=95) y ferropenia en un 43,9% (n=145). Los niveles de hemoglobina, ferritina han sido comparados con los niveles normales para su edad, según tablas de referencia de la OMS descritas en Materiales y Métodos.

## SITUACIÓN PONDERO-ESTATURAL

En la fase retrospectiva, 166 pacientes se diagnostican de estancamiento pondero-estatural (49,1% del total), según la valoración nutricional clínica (*tabla 20*).

Dadas las limitaciones de una valoración en estas condiciones, valoración no sistematizada y revisión retrospectiva, se diseña en la fase prospectiva una valoración de la situación basal y de la evolución pondero-estatural con indicadores nutricionales de los casos frente a un grupo de controles de la misma consulta sin GI.

RETRASO PONDERO-ESTATURAL	Pacientes	Porcentaje
No cumple criterios	172	49,0%
Cumple criterios	166	47,3%%
<b>TOTAL</b>	338	96,3%
Perdidos	13	3,7%
<b>TOTAL</b>	351	100%

Tabla 20 – Pacientes con retraso pondero-estatural. Fase retrospectiva.

## DIAGNÓSTICO

### Número de series precisas para el aislamiento

Considerando “una serie de heces” como la recogida de 3 muestras de heces en días no consecutivos, generalmente alternos, se recogen en la *tabla 21* el número de series de 3 muestras que fueron precisas para establecer el diagnóstico inicial. En 14 pacientes no conocemos el número de series precisas que se realizaron, al ser pacientes derivados desde otros centros donde ya se había aislado *Gi*, sin especificarse cuántas muestras fueron necesarias para dicho aislamiento.

En 5 pacientes el diagnóstico se realizó solo por detección de antígeno de *Gi* en heces, sin conseguir detección por microscopía.

Descartando los 14 pacientes en los que no se conocen el número de series de heces realizadas para el aislamiento, en nuestra muestra se diagnostica al 86,1% de los niños tras la primera serie de tres heces, incrementándose la sensibilidad de la microscopía de heces hasta un 98,3% tras la recogida de 3 series (9 muestras de heces alternas). Un solo paciente precisó más de 3 series de 3 muestras, para el diagnóstico, insistiendo dado el alto grado de sospecha y detectándose *Gi* tras la recogida de 7 series (21 muestras de heces en los 7 primeros meses desde su llegada).

NÚMERO DE SERIES DE HECES PARA EL AISLAMIENTO	Pacientes	Porcentaje*	Porcentaje acumulado*
1 serie	290	86,1%	86,1%
2 series	35	10,4%	96,5%
3 series	6	1,8%	98,3%
7 series	1	0,3%	98,6%
Detección por antígeno	5	1,5%	100,0%
		100,0%	
No se conoce el número de series	14		

**Tabla 21 – Número de series, de 3 muestras, necesarias para el aislamiento de *Giardia intestinalis* al diagnóstico.**

\*Porcentajes y porcentajes acumulados calculados sobre los pacientes en los que se conocen el número de series de 3 heces estudiadas.

La detección de antígeno de *Gi* en heces mediante el test *Certest Crypto-Giardia Combo Card Test*® (*Certest-Biotec*) fue implementada desde julio del 2008 pero no de forma sistemática en todos los pacientes. En el periodo estudiado se realiza el test simultáneamente al análisis microscópico de las heces en 58 pacientes. Los resultados obtenidos se expresan en la *tabla 22*.

	MICROSCOPIA POSITIVA	MICROSCOPIA NEGATIVA	
Ag POSITIVO	24	5	29
Ag NEGATIVO	29		
	53		

**Tabla 22 – Tabla 2x2 comparando la detección de antígeno de *Giardia intestinalis* en heces y la microscopía.**



## RESULTADOS. Estudio retrospectivo

Con estos datos obtenemos una Sensibilidad de la prueba de antígeno de *Gi* en heces del 45,3% y un VPP del 80%, con una tasa de falsos negativos (1-S) del 54,7%. Al no disponer de datos del resultado del antígeno en pacientes no parasitados por *Gi* no se pueden calcular la Especificidad ni el VPN. Dado además el escaso tamaño muestral y la determinación no sistemática, los datos obtenidos en esta primera fase por tanto son poco consistentes para la interpretación de la utilidad del test. A partir de esta situación se planteó la necesidad de ampliar el estudio para valorar la utilidad del test rápido de detección de Ag de *Gi* en heces, por lo que se incluyó el estudio en la fase prospectiva.

## CO-INFECCIÓN POR OTROS PARÁSITOS

Se analizan en las muestras donde se ha aislado *Gi* la presencia de otros parásitos, patógenos o no. Encontramos co-infección con 1 o más parásitos diferentes de *Gi* en 156 pacientes (44,4%), presentando algunos pacientes hasta 6 especies diferentes de patógenos intestinales coincidiendo con el aislamiento de *Gi*, como se puede ver en la *tabla 23*. En total se han encontrado 262 aislamientos de parásitos con la distribución que se muestra.

OTROS PARÁSITOS	Pacientes
1 especie	94
2 especies	33
3 especies	15
4 especies	9
5 especies	3
6 especies	2
TOTAL	156 (44,4%)

**Tabla 23 – Relación del número de especies de otros parásitos aislados en la primera muestra con aislamiento positivo de *Giardia intestinalis*.**

Entre los parásitos analizados, encontramos patógenos y no patógenos, que se recogen en orden de frecuencia en la *tabla 24*. *Blastocystis hominis* (*Bh*) es el parásito no patógeno encontrado con mayor frecuencia (en el 34,6% de los pacientes coinfectados, 15,4% de todos los pacientes con *Gi*). Se considera generalmente no susceptible de tratamiento, salvo en ocasiones donde en un paciente sintomático es el único aislamiento detectado. *Hymenolepis nana* es el parásito patógeno obligado más frecuentemente

encontrado, en el 29,5% de los pacientes coinfectados. Encontramos parásitos patógenos en el 27,6% del total de pacientes con *Gi* (figura 14).

PARÁSITO AISLADO	PATÓGENO	PACIENTES
<i>Blastocystis hominis</i>	NO	54
<i>Hymenolepis nana</i>	SI	46
<i>Entamoeba coli</i>	NO	39
<i>Endolimax nana</i>	NO	23
<i>Entamoeba histolytica</i>	SI	19
<i>Ascaris lumbricoides</i>	SI	17
<i>Entamoeba hartmanii</i>	NO	17
<i>Trichuris trichura</i>	SI	15
<i>Strongyloides stercoralis</i>	SI	11
<i>Enterobius vermicularis</i>	SI	8
<i>Iodameba butschlii</i>	NO	6
<i>Toxocara canis</i>	SI	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	NO	2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	NO	1
<i>Clonorchis sinensis</i>	NO	1
<i>Onchocerca volvulus</i>	SI	1

Tabla 24 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos aislados en heces junto a *Giardia intestinalis* en la muestra de diagnóstico.

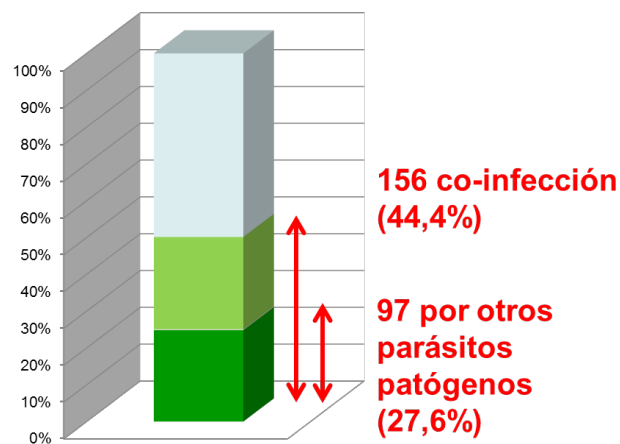


Figura 14 – Representación de pacientes co-infectados con otros parásitos respecto al total y proporción de parásitos patógenos.

## COMORBILIDAD

Se recogen todos los datos de comorbilidad referido de los informes clínicos, de la patología referida por los padres adoptivos o de los documentos aportados en la consulta inicial, así como la patología diagnosticada después del primer estudio según nuestro Protocolo de Adopción Internacional. Por su relación con la GI se analizan en este trabajo, especialmente aquellos pacientes que presentan infección VIH, déficit de IgA o del resto de inmunoglobulinas y también la presencia de celíaquía. Ningún paciente de nuestra muestra fue diagnosticado de enfermedad celiaca durante el tiempo de seguimiento en nuestra consulta, ni tampoco ningún paciente presentó infección por VIH. Encontramos en esta fase de estudio 8 pacientes con déficit de IgA y un pacientes con inmunoglobulinas en límite bajo de la normalidad, en relación a los valores de referencia para la edad. De los 9 pacientes con algún déficit de inmunoglobulinas, en uno no se comprobó la erradicación de *Gi* tras el tratamiento.

En la *tabla 25* se compara la respuesta al tratamiento de primera línea de estos pacientes frente a aquellos con IgA normal, encontrando un mayor porcentaje de no respondedores al tratamiento en aquellos pacientes con déficit de IgA, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa.

	Respuesta al tratamiento de primera línea	No respuesta al tratamiento de primera línea		
IgA normal	217	79 (26,6%)	296	P=0,4487*
Déficit IgA	5	3 (37,5%)	8	
	222	82 (26,9%)	304	

**Tabla 25 – Respuesta al tratamiento en relación a los niveles de IgA.**

\*Test exacto de Fisher

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

En primer lugar se analizó la respuesta a los tratamientos de primera línea, agrupándolos por fármacos. Fueron tratados 351 pacientes, disponiendo de la comprobación de la negativización de las heces, tras la primera línea de tratamiento, en 304 niños. Se produjeron un 13.1% de pérdidas de seguimiento,

fundamentalmente debido a que la Unidad es de referencia nacional, y muchos pacientes después de la valoración inicial continúan el estudio en sus centros de referencia y comunidades. En la *tabla 26* se resumen los fármacos de primera línea utilizados, recogiendo sólo aquellos pacientes en los que se comprobó la erradicación.

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADOS	Total de pacientes tratados y comprobada la erradicación	
Metronidazol	292	
Secnidazol	1	Fracaso del tratamiento y paso a tratamiento con metronidazol (n=12)
Tiabendazol	2	
Albendazol	2	
Mebendazol	5	
Pamoato de pirantel	2	
<b>TOTAL</b>	<b>304*</b>	

**Tabla 26 – Tratamientos de primera línea utilizados.**

\*Tratamientos de primera línea valorando sólo aquellos pacientes donde se comprobó la erradicación.

No hemos considerado en este análisis los tratamientos con fármacos con escasa o nula actividad anti-giardíaca (niclosamida o praziquantel), administrados en los pacientes por co-infecciones parasitarias. Tampoco se ha considerado el tratamiento con paromomicina recibido por 3 pacientes, ya que se administró por aislamiento concomitante de *Entamoeba histolytica*. Respecto al tratamiento con pamoato de pirantel, se ha considerado en este análisis dado que lo han recibido 2 pacientes de forma aislada y no por aislamiento de otros parásitos, si bien su potencia como fármaco anti-giardíaco es menor. En la *figura 15* se muestra el algoritmo de estudio.

En 13 pacientes respondedores al tratamiento y en 9 en los que el tratamiento fracasó, se había administrado simultánea o consecutivamente mebendazol y metronidazol, por aislamiento concomitante de helmintos: *Trichuris trichura* o *Ascaris lumbricoides*, o por sospecha de oxiuriasis. A pesar de que la acción anti-giardíaca de mebendazol es muy baja y probablemente el éxito del tratamiento si lo hubo se debe a metronidazol, se excluyen estos pacientes del análisis para poder estudiar la efectividad de cada fármaco por separado.

#### RESULTADOS. Estudio retrospectivo

Todos los pacientes que recibieron inicialmente albendazol, tiabendazol, secnidazol, pamoato de pirantel o mebendazol no consiguieron la erradicación de la *Gi*. Como recibieron posteriormente tratamiento con metronidazol, se incluyen en el análisis de la respuesta a metronidazol.

Por tanto disponíamos inicialmente de 350 pacientes para estudiar respuesta a metronidazol como tratamiento anti-giardíasis de primera línea. Considerando el porcentaje de pacientes perdidos, referido anteriormente (n=46, 13,1%) y descartando los 22 niños que recibieron simultánea o consecutivamente metronidazol y mebendazol, finalmente tenemos una muestra total de 282 pacientes evaluables para la respuesta a metronidazol, y la tasa de fracaso terapéutico que encontramos es del **25,2%**.

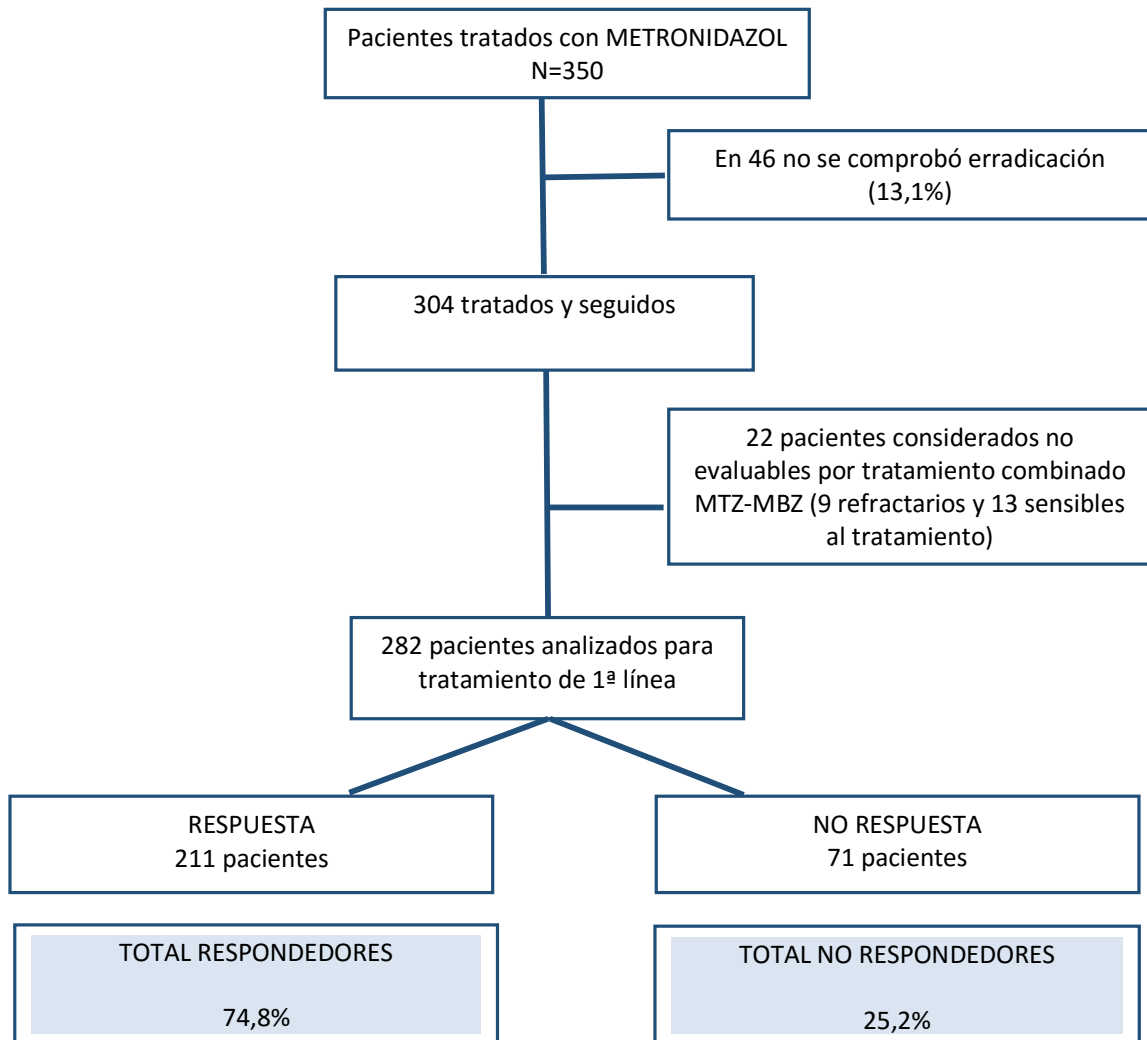


Figura 15 – Algoritmo de estudio de pacientes a la respuesta a metronidazol como tratamiento de primera línea.

## Factores asociados a la refractariedad al tratamiento con metronidazol

Hemos intentado detectar los factores que pudieran estar asociados con la resistencia al tratamiento de 1ª línea (metronidazol) y cuál es el efecto de estos factores sobre la resistencia, es decir, si incrementan o reducen el riesgo de que el paciente presente una *Gi* refractaria al tratamiento.

Para ello se han cruzado los datos de cada uno de los posibles factores con la variable dependiente (refractariedad al tratamiento), obteniendo así el número y porcentaje de pacientes que presentan sensibilidad o refractariedad al tratamiento para cada factor y su comportamiento frente a incrementar o reducir el riesgo. En la *tabla 27* se muestran las frecuencias que presenta cada variable en pacientes con *Gi* sensible y refractaria. Calculamos posteriormente el valor *p* de la asociación mediante la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y finalmente obtenemos la Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95% con el fin de cuantificar el posible efecto del factor en la resistencia.

El análisis de los diferentes factores frente a la variable dependiente, resistencia, se ha realizado en 304 pacientes, donde se encontraron como ya hemos referido 211 (74,8%) sensibles y 71 (25,2%) refractarios al tratamiento. Hemos descartado los 46 pacientes donde no pudimos comprobar la erradicación. Encontramos en el análisis univariante que los niños sintomáticos tienen 1,72 veces más riesgo de presentar *Gi* refractaria a metronidazol que los asintomáticos, con una asociación estadísticamente significativa (OR 1,72, IC (95%) 1,03-2,87, *p*=0,0367).

En el análisis del área geográfica de origen, encontramos que los pacientes que provienen de América Latina-Caribe presentan un riesgo 2,7 veces superior de presentar *Gi* refractaria a metronidazol que los de Europa del Este. Se escoge Europa del Este como categoría de referencia y se observa una tendencia creciente en las Odds Ratios en todas las áreas geográficas, aunque sólo se encuentra una asociación estadísticamente significativa a presentar *Gi* refractaria a tratamiento con metronidazol en los menores originarios de América Latina-Caribe (OR 2,73, IC (95%) 1,09-7,38, *P*=0,0313).

VARIABLES PREDICTORAS DE LA REFRACTARIEDAD DE LA GIARDIASIS INTESTINAL AL TRATAMIENTO HABITUAL.					
ANÁLISIS UNIVARIANTE					
	SENSIBLE N (%)	REFRACTARIA N (%)	OR	Inter. de Conf. al 95%	P
<b>INSTITUCIONALIZACIÓN U ORFANATO</b>					
No	24 (77,4)	7 (22,6)			
Sí	185 (74,9)	65 (25,1)	1.19	0,51-3,14	0,7049
<b>FAMILIARES AFECTOS</b>					
No	185 (74,9)	62 (25,1)	1		
Sí	23 (67,6)	11 (32,4)	1,43	0,64-3,07	0,37
<b>ÁREA GEOGRÁFICA</b>					
Europa del Este	40 (83,3)	8 (6,7)	1		
África	48 (77,4)	14 (22,6)	1,44	0,55-3,99	0,4569
Asia	94 (70,7)	39 (29,3)	2,04	0,91-5,11	0,0861
Latino-Caribe	<b>36 (64,3)</b>	<b>20 (35,7)</b>	<b>2,73</b>	<b>1.09-7.38</b>	<b>0,0313</b>
Otros	3 (60,0)	2 (40)	3,29	0,34-25,21	0,2755
<b>SINTOMÁTICOS</b>					
No	131 (77,5)	38 (22,5)	1		
Sí	<b>90 (66,7)</b>	<b>45 (33,3)</b>	<b>1,72</b>	<b>1,03-2,87</b>	<b>0,0367</b>
<b>ANEMIA</b>					
No	146 (72,3)	56 (27,7)	1		
Sí	65 (76,5)	20 (23,5)	0,81	0,44-1,44	0,4699
<b>FERROPENIA</b>					
No	113 (73,4)	41 (26,6)	1		
Sí	94 (71,8)	37 (28,2)	1,08	0,64-1,83	0,7608
<b>RETRASO PONDERAL</b>					
No	110 (76,4)	34 (23,6)	1		
Sí	103 (68,7)	47 (31,3)	1,47	0,88-2,49	0,1414
<b>OTROS PARÁSITOS</b>					
No	124 (76,5)	38 (23,5)	1		
Sí	97 (68,3)	45 (31,7)	1,51	0,91-2,52	0,1110
<b>OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS</b>					
No	124 (76,5)	38 (23,5)	1		
No patógenos	48 (72,7)	18 (27,3)	1,23	0,63-2,34	0,5448
Patógenos	<b>49 (64,5)</b>	<b>27 (35,5)</b>	<b>1,79</b>	<b>0,98-3,26</b>	<b>0,0564</b>

**Tabla 27 – Análisis univariante de asociación con la refractariedad al tratamiento.**

\* Porcentajes calculados sobre 304 pacientes donde se conoce la resistencia. En algunos pacientes no consta el antecedente de familiares con *Gi* o de estancia en orfanato, así como los datos analíticos de anemia y ferropenia.



## RESULTADOS. Estudio retrospectivo

Al comparar la asociación de resistencia a metronidazol en los pacientes co-infectados con parásitos patógenos con los pacientes no co-infectados por parásitos, está muy cerca de la significación estadística y probablemente podría resultar significativa con una muestra de mayor tamaño (OR 1,79, IC (95%) 0,98-3.26,  $P=0,0564$ ). No hemos encontrado diferencias en cuanto a resistencia a metronidazol entre pacientes co-infectados o no por parásitos no patógenos.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas respecto a la probabilidad de presentar una *Gi* refractaria en pacientes con o sin anemia, ferropenia o retraso ponderal, ni respecto a otras características epidemiológicas: antecedente de institucionalización, otros familiares afectados de GI.

Para profundizar en el factor de casos familiares, se analizan la presencia de hermanos afectados en el momento de iniciar el tratamiento anti-giardíaco y la respuesta al tratamiento de primera línea (*tabla 28*). Se descartó para el análisis una pareja de hermanos ya que no se comprobó la erradicación posterior y otras 9 parejas en las que la adopción de ambos hermanos no fue simultánea. No encontramos diferencias significativas entre respuesta o refractariedad al tratamiento de primera línea, entre pacientes con o sin hermanos afectados de GI ( $p=0,1261$ ).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA				
	TOTALES	Respuesta	No respuesta	
No hermanos con <i>Gi</i>	282	209(74,1%)	73 (19,1%)	$P=0,1262$
Sí hermanos con <i>Gi</i>	22*	13(59,1%)	9 (40,9%)	
	304	222(73,1%)	82 (26,9%)	

**Tabla 28 – Chi-cuadrado para la respuesta al tratamiento de primera línea en relación a la existencia de hermanos también infectados con *Gi* en el momento del aislamiento.**

\*11 parejas de hermanos: en 5 parejas ambos respondieron al tratamiento, en 3 parejas ninguno respondió al tratamiento, en 3 parejas sólo uno de los hermanos precisó tratamiento de segunda línea.

Se realiza también el análisis multivariante, estimando modelos de regresión logística. Una vez ajustado el modelo de regresión logística multivariante por las variables área geográfica, presencia de síntomas, presencia de retraso ponderal, presencia de otros parásitos y de otros parásitos patógenos (variables que en el análisis univariante presentan un valor  $p$  inferior a 0,2), las variables que se asocian de forma significativa a presentar una GI refractaria al tratamiento son la presencia de síntomas ( $p=0,009$ ) y la co-infección por otros parásitos patógenos ( $p=0,024$ ) (ver *tabla 29*), resultando por tanto estas variables factores de riesgo para presentar fracaso terapéutico a los tratamientos de primera línea.

Confirmamos que la presencia de síntomas y la coinfección con otros parásitos patógenos, son factores de riesgo que aumentan casi al doble el riesgo de presentar una GI refractaria al tratamiento con metronidazol (OR 2,04 y 1,87 respectivamente). En el análisis multivariante no se confirma que la región de origen sea un factor de riesgo para presentar resistencia.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR GIARDIASIS REFRACTARIA AL TRATAMIENTO				
Variable	Coefficiente	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	P
Síntomas	0.714	2.04	(1.19 - 3.58)	<b>0.009</b>
Co-infección con parásitos patógenos	0.627	1.87	(1.09 - 3.21)	<b>0.024</b>
Constante	-1.629			

Tabla 29 – Análisis multivariante de los factores de riesgo para presentar giardiasis refractaria al tratamiento.

## TRATAMIENTOS ERRADICADORES

Hemos analizado todos los tratamientos alternativos utilizados en aquellos pacientes en los que fracasa el tratamiento con metronidazol a dosis de 15mg/kg/día, repartidos en tres dosis durante 7 días. Un total 71 pacientes (25,2%) presenta fracaso al primer ciclo de metronidazol. En la *tabla 30* se recogen todos los tratamientos empleados en cada uno de estos pacientes (excepto los 42 pacientes que se trataron con 2 o más ciclos de metronidazol) y el orden de administración.

RESULTADOS. Estudio retrospectivo

PAUTAS DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS EN PACIENTES ANTE EL FRACASO DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA						
PACIENTE	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4	Tratamiento 5	Tratamiento 6
<b>Quinacrina</b>						
1	MTZ	MTZ	MTZ	QNC		
2	MTZ	MTZ	NTX	TNZ	MTZ	QNC
3	MTZ	MTZ	NTX	QNC		
4	MTZ	MTZ	TNZ	TNZ	QNC	
5	MTZ	MTZ	QNC			
6	MTZ	MTZ	QNC			
7	MTZ	MTZ	QNC <sup>3</sup>			
8	MTZ	ABZ	QNC			
9	MTZ	MTZ	QNC			
10	MTZ	MTZ	QNC <sup>3</sup>			
11	MTZ	MTZ	QNC			
12	MTZ	MTZ	QNC <sup>4</sup>	QNC		
13	MTZ	MTZ	TBZ	QNC		
14	MTZ	MTZ	QNC+NCS <sup>1</sup>			
15	MTZ	MTZ	NCS <sup>1</sup> + QNC			
16	MTZ	MTZ	ABZ	QNC		
17	MTZ	MTZ	QNC			
18	MTZ+PZQ <sup>1</sup>	MTZ	TNZ	QNC		
<b>Tinidazol</b>						
19	MTZ	MTZ	TNZ			
20	MTZ	MTZ	MTZ	MTZ	TNZ	
21	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	TNZ		
<b>Albendazol</b>						
22	MTZ	MTZ	MTZ	ABZ		
<b>Tiabendazol</b>						
23	MTZ	MTZ	TBZ	NCS <sup>1</sup>		
<b>Tiabendazol/Albendazol + Metronidazol</b>						
24	TBZ <sup>1</sup>	MTZ + PRM <sup>1</sup>				
25	ABZ	MTZ				
26	ABZ <sup>1</sup>	MTZ	PZQ <sup>1</sup>			
<b>Furazolidona</b>						

27	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	FZL	
28	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	TNZ	FZL
29	MTZ	MTZ	FZL	FZL	
<b>Metronidazol + Mebendazol*</b>					
30	MBZ <sup>1</sup>	MTZ	MTZ		
31	TBZ	MBZ	MTZ		
32	MBZ <sup>2</sup>	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	MTZ	
33	MBZ <sup>2</sup>	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	MTZ	
34	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	PZQ <sup>1</sup>	PRM <sup>1</sup>	
35	MTZ	MTZ	MBZ		
36	MTZ	MTZ	MBZ	MBZ	
37	MBZ	MTZ			
38	MTZ	MBZ+NCS <sup>1</sup>	MTZ		

**Tabla 30 – Detalle de los tratamientos recibidos tras el fracaso del tratamiento de primera línea con metronidazol.**

Notas: 1: tratamiento pautado para otro parásito; 2: tratamiento empírico pautado previamente por otro médico; 3: regular o mala tolerancia; 4: mal cumplimiento por causa diferente de la tolerancia.

Abreviaturas: ABZ albendazol; FZL furazolidona; MBZ mebendazol; MTZ metronidazol; NCS niclosamida; NTX nitazoxanida; PRM paromomicina; PZQ praziquantel; QNC quinacrina; TBZ tiabendazol; TNZ tinidazol; \*Probablemente respuesta en relación a acción anti-giardiasis de metronidazol, no de mebendazol.

Como resumen, los tratamientos finales que consiguieron la erradicación, tras el fracaso de uno o varios fármacos de 1ª y 2ª línea se muestran en la *tabla 31*.

<b>TRATAMIENTOS FINALES QUE CONSIGUIERON LA ERRADICACIÓN EN PACIENTES REFRACTARIOS A TERAPIA DE PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA</b>	
<b>TRATAMIENTO ERRADICADOR</b>	<b>N</b>
<b>2-3 ciclos de metronidazol</b>	42
<b>Quinacrina</b>	18
<b>Tinidazol</b>	3
<b>Albendazol</b>	1
<b>Tiabendazol</b>	1
<b>tiabendazol/albendazol + metronidazol</b>	3
<b>Furazolidona</b>	3
<b>metronidazol + mebendazol</b>	9

**Tabla 31 – Tratamientos finales que consiguieron la erradicación en pacientes refractarios a terapia de primera o segunda línea.**

## Análisis por fármaco utilizado

Para poder obtener resultados más extrapolables, realizamos el análisis de la respuesta a cada fármaco:

### - metronidazol:

Después del fracaso al primer ciclo de metronidazol observado en 71 pacientes (25,2%) y excluidos los pacientes que recibieron metronidazol + mebendazol, presentaron:

- Respuesta a 2 ó 3 ciclos de metronidazol: 42 (59,1%).
- Precisaron otras familias farmacológicas: 29 (40,9%).

### Análisis de la utilidad de la pauta de varios ciclos de metronidazol

En la *tabla 32* se detalla la respuesta según el número de ciclos de metronidazol administrados, sea el tratamiento final erradicador o no. En total administramos dos ciclos de metronidazol en 71 pacientes y 3 ciclos en 8 pacientes.

RESPUESTA SEGÚN EL NÚMERO DE CICLOS DE METRONIDAZOL ADMINISTRADOS				
METRONIDAZOL	Total	Respuesta	Fracaso	Cambio a otra familia farmacológica
1º ciclo	282	211 (74,8%)	71 (25,2%)	0
2º ciclo	71	40 (56,3%)	31 (43,7%)	23
3º ciclos	8	2 (25%)	6 (75,0%)	5

**Tabla 32 – Respuesta al tratamiento con uno o varios ciclos de metronidazol.**

\*Considerando sólo aquellos pacientes evaluables según criterios descritos previamente.

En la fase retrospectiva la dosis de metronidazol utilizada fue la estándar de 15/mg/kg/día, repartido en tres dosis diarias, durante 7 días y el protocolo habitual del servicio en los primeros años fue, como primera terapia alternativa, repetir el ciclo a la misma dosis, según las recomendaciones en ese momento.

## - Otros fármacos:

RESPUESTA A OTROS FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA DIFERENTES DE METRONIDAZOL A ALTA DOSIS				
FÁRMACOS DE RESCATE	TOTAL	Respuesta	Fracaso	Cambio a otra familia farmacológica
<b>QUINACRINA</b>				
1 ciclo	18	17 (94,5%)	1* (5,5%)	0
2 ciclos	1	1 (100%)	0 (0%)	0
<b>TINIDAZOL</b>				
1 ciclo	7	3(42,9%)	4 (57,1%)	3
2 ciclos	1	0(0%)	1(100%)	1
<b>ALBENDAZOL</b>				
1 ciclo	5	1(20%)	4(80%)	4
<b>TIABENDAZOL</b>				
1 ciclo	4	1(25%)	3(75%)	3
<b>FURAZOLIDONA</b>				
1 ciclo	3	2(66,6%)	1(33,3%)	0
2 ciclos	1	1(100%)	0(0%)	0
<b>NITAZOXAMIDA</b>				
1 ciclo	2	0(0%)	2(100%)	2

**Tabla 33 – Respuesta a otros fármacos de segunda línea diferentes de metronidazol a altas dosis.** \* Mal cumplimiento de la administración del fármaco.

Encontramos respuesta a fármacos de segunda línea, diferentes de metronidazol a alta dosis, con:

- Tinidazol en dosis única en 7 pacientes, consigue la erradicación en 3 de ellos y fracasa en otros 4, incluso cuando en uno de ellos se repitió el ciclo. Posteriormente se consiguió la erradicación de *Gi* en estos niños con quinacrina en 3 casos y con furazolidona en 1 caso.
- Furazolidona en 3 pacientes, en todos conseguimos erradicación del parásito, aunque en uno de ellos precisó repetir el ciclo.
- Tiabendazol en 4 pacientes, en dos de ellos como tratamiento inicial por aislamiento simultáneo de *Strongyloides stercoralis*. Sólo en 1 caso tuvo éxito. En los otros 3 pacientes fracasó;

## RESULTADOS. Estudio retrospectivo

respondiendo la giardiasis a metronidazol en los 2 casos que habían recibido tiabendazol como tratamiento inicial por *Strongyloides*, y en los que no se había utilizado nunca metronidazol, y en caso con quinacrina, donde previamente había fracasado el metronidazol.

- Albendazol en 5 pacientes. En dos de ellos como tratamiento inicial, uno por aislamiento simultáneo de *Strongyloides stercoralis* y en otro como tratamiento empírico por su pediatra. En ambos casos fracasó el tratamiento para *Gi* que fue erradicada con metronidazol. En las otras 3 ocasiones, albendazol se empleó como tratamiento de segunda línea tras varios ciclos de metronidazol, consiguiendo la erradicación del parásito sólo en una ocasión. En los dos pacientes que fracasó la terapia con albendazol, se consiguió la erradicación posterior con quinacrina.
- Nitazoxamida se administró a 2 pacientes. En ninguno se logró la erradicación de la infección, consiguiéndose posteriormente con quinacrina.
- Quinacrina se utilizó en 18 pacientes, en todos los casos como terapia de segunda elección tras el fracaso de otros fármacos. Todos los pacientes habían recibido previamente al menos dos ciclos de metronidazol. Además en 7 casos se habían utilizado otros fármacos de rescate, sin éxito, antes de utilizar quinacrina: tinidazol, nitazoxamida o una combinación de ambos, albendazol o tiabendazol, como se puede ver en la *tabla 30*. El tratamiento con quinacrina fue erradicador en todos los pacientes con un único ciclo. Un sólo paciente precisó repetir el ciclo porque el primero no fue administrado correctamente, considerándose como único ciclo bien administrado.

## **RESULTADOS DE LA FASE 2. ESTUDIO PROSPECTIVO DE PACIENTES CON GIARDIASIS INTESTINAL. PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA Y MONITORIZACIÓN DEL MISMO.**

---

En base a los resultados de la primera fase y la bibliografía disponible se elaboró un Protocolo para el abordaje diagnóstico-terapéutico para la GI, que fue consensuado en el la Unidad de Referencia y recibió la aprobación de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Durante el periodo comprendido entre septiembre 2010 y septiembre 2013, fue implementado el Protocolo de forma sistemática y prospectivamente, a todos los pacientes dentro del marco del abordaje del paciente de Adopción Internacional. En total durante este periodo se incluyeron 120 pacientes tras haber demostrado *Gi* en heces en la valoración inicial del paciente en Adopción Internacional.

Se consigue por tanto una gran muestra que aúna los pacientes de la fase retrospectiva y prospectiva ( $351 + 120 = 471$  pacientes). Para el análisis de los datos epidemiológicos y clínicos, así como el análisis de las variables asociadas al mayor riesgo de refractariedad terapéutica, lo hemos realizado tanto en la muestra de 120 pacientes de la fase prospectiva, como en la muestra total de 471 pacientes. Presentamos los datos obtenidos en la muestra total con un mayor tamaño y con resultados más robustos y mayor poder para la significación estadística, si bien hemos comprobado que no existen discrepancias con el análisis único de la fase prospectiva.

En caso de los datos analíticos y de seguimiento, hemos realizado el análisis únicamente de los 120 pacientes de la fase prospectiva por su mayor fiabilidad.

## **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

---

Sobre una  $n=471$ , la distribución por sexos es homogénea: 56,4% niñas y 53% niños. La mediana de edad es 3,02 (RIC 2,82), siendo el menor paciente de 1 mes y el mayor de 15 años y 3 meses.



## RESULTADOS. Estudio prospectivo

Un 83,5% (n=100) procedían de un ambiente institucionalizado (orfanato) y un 11,6% (n=14) referían casos familiares diagnosticados de GI. Estos datos epidemiológicos no muestran diferencias respecto a los encontrados en la fase retrospectiva.

Los pacientes provienen de 21 países de toda la geografía mundial, mostrándose en las *tablas 34 y 35* el origen de los menores por países y áreas geográficas. Respecto a la muestra de la fase retrospectiva, se observa un incremento significativo de los niños originarios de África Subsahariana, acorde con los cambios del patrón geográfico de la adopción producido en los últimos años.

ORIGEN DE LOS PACIENTES POR PAÍSES		
PAÍS DE ORIGEN	N	Porcentaje
Etiopía	46	38,3%
Rusia	17	14,2%
China	13	10,8%
Colombia	8	6,7%
Bolivia	7	5,8%
India	5	4,2%
Marruecos	5	4,2%
Filipinas	3	2,5%
Perú	3	2,5%
Burkina Faso	2	1,7%
Guinea Ecuatorial	2	1,7%
Nepal	2	1,7%
Brasil	1	0,8%
Bulgaria	1	0,8%
Guatemala	1	0,8%
Honduras	1	0,8%
Nicaragua	1	0,8%
Mali	1	0,8%
México	1	0,8%
TOTAL 120 (100%)		

**Tabla 34 – Distribución de los niños adoptados por países de procedencia (fase prospectiva).**

ORIGEN DE LOS PACIENTES POR ÁREAS GEOGRÁFICAS		
REGIÓN GEOGRÁFICA	N	Porcentaje
África Subsahariana	51	42,5%
Asia	23	19,2%
América y Caribe	23	19,2%
Rusia y Europa del Este	18	14,9%
África del Norte	5	4,2%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0%</b>

**Tabla 35 – Distribución de los casos de menores adoptados por áreas geográficas de origen (fase prospectiva).**

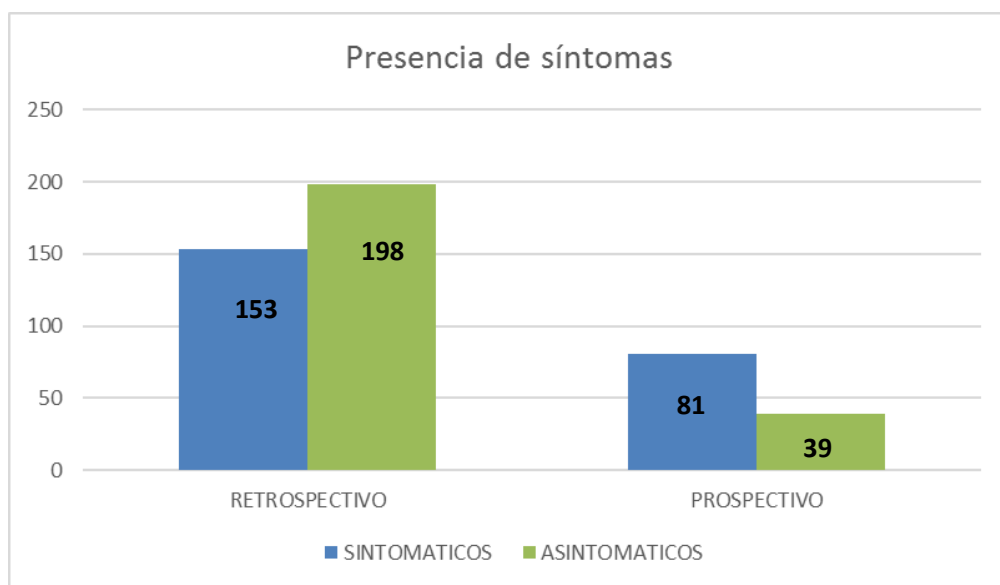
La fecha del primer aislamiento de *Gi*, en relación a la llegada a España del paciente se describe en la *tabla 36*. El 88.2% de casos se aisló *Gi* en los primeros 3 meses, y sólo en el 45,8 % en el primer mes de su llegada. Estos datos son significativamente diferentes a los encontrados en la fase retrospectiva, en los que el 78,9% se aísla el parásito en el primer mes de su llegada; posiblemente porque los menores adoptados en los primeros periodos con menores exigencias a las instituciones, pudiesen venir con escasos tratamientos y mayor carga parasitaria, comparados con las adopciones más recientes en los que vemos una mejora en la situación global y de los tratamientos realizados en los orfanatos a los pacientes.

TIEMPO HASTA EL 1º AISLAMIENTO DE <i>Giardia intestinalis</i> DESDE SU LLEGADA A ESPAÑA			
Tiempo	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<1 mes	55	45,8%	
1-2 meses	32	26,6%	72,4%
2-3 meses	19	15,8%	88,2%
3 meses-6 año	14	11,7%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0%</b>	

**Tabla 36 – Tiempo transcurrido hasta el primer aislamiento de *Giardia intestinalis* (fase prospectiva).**

## DATOS CLÍNICOS

En la muestra de 120 pacientes del estudio prospectivo, referían manifestaciones clínicas en la primera entrevista médica el 67.6% de los pacientes (n=81), el resto estaban asintomáticos (32,4%, n=39) a pesar de preguntar dirigidamente en la anamnesis por los principales síntomas relacionados con la GI. La proporción de niños sintomáticos es significativamente superior en la fase prospectiva, probablemente en relación a la mejor metodología en la recogida de datos y anamnesis dirigida. La distribución de síntomas se muestra en la *tabla 37*.



**Figura 16 – Distribución de pacientes sintomáticos y asintomáticos en las fases retrospectiva y prospectiva.**

RELACION DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS	Pacientes	% del total de pacientes sintomáticos
Diarrea*	36	30,0%
Alteración de las características de las heces **	23	19,2%
Distensión abdominal	15	12,5%
Rechazo del alimento	8	6,6%
Dolor abdominal	5	4,2%
Problemas con el sueño	5	4,2%
<b>Otros síntomas referidos (probablemente no relacionados con GI):</b>		
Prurito anal	2	1,7%
Fiebre sin foco	1	0,8%
Visualización de parásitos en heces	1	0,8%

**Tabla 37 – Relación de síntomas referidos en los pacientes sintomáticos (fase prospectiva).**

Para estudiar si existe asociación entre la edad del paciente y la presencia de síntomas, se analiza la muestra fragmentándola en dos grupos con el límite en los 2 años de edad. Encontramos en los pacientes una mediana de edad ligeramente menor que en los pacientes con síntomas: 3,02 años (RIC 2,62) frente a 3,4 años (RIC 4,29) en asintomáticos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,708$ ). También, si se analizan los porcentajes de pacientes menores y mayores de dos años; encontramos una tendencia de mayor porcentaje de pacientes sintomáticos entre el grupo de los niños de menor edad (78,7% frente al 55,9%), aunque sin asociación estadísticamente significativa ( $p=0,267$ ).

EDAD SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS	
EDAD	Mediana (RIC)
Sintomáticos	3,02 (2,62)
Asintomáticos	3,40 (4,29)
*P=0,708	

**Tabla 38 – Mediana de edad de los pacientes en función a la presencia de síntomas.**

\*t student

## RESULTADOS. Estudio prospectivo

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SINTOMÁTICOS SEGÚN RANGOS DE EDAD		
EDAD	Menores de 2 años	Mayores de 2 años
	N (%)	N (%)
<b>Sintomáticos (n=81)</b>	48 (78,7)	33 (55,9)
<b>Asintomáticos (n=39)</b>	13 (21,3)	26 (44,1)
	61	59
	*P=0,267	

**Tabla 39 – Distribución de los pacientes sintomáticos en función a rangos de edad (menores y mayores de 2 años).**

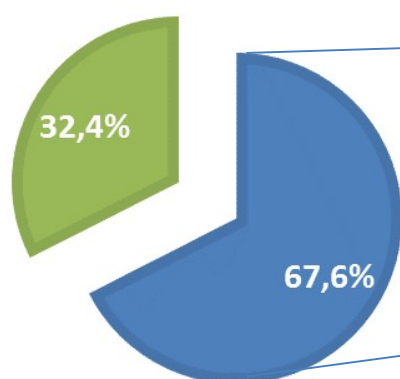
\*chi-cuadrado

Registramos la respuesta clínica al tratamiento en todos los pacientes. En cada visita se recogen la presencia o no de síntomas. Los síntomas pueden comunicarse tanto por el paciente o padres espontáneamente o mediante pregunta dirigida por el médico. Para valorar la respuesta clínica al tratamiento se ha considerado en esta variable la clínica referida en la visita que coincide con la negativización de las heces.

Evidenciamos una respuesta con mejoría clínica tras el tratamiento, en el 89.8% de los pacientes sintomáticos, mientras que sólo un 10,2% de los niños tratados persisten sin mejora clínica.

## SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO

■ Sintomáticos ■ Asintomáticos



## CLÍNICA TRAS LA ERRADICACIÓN

■ Desaparición de síntomas ■ Persistencia de síntomas

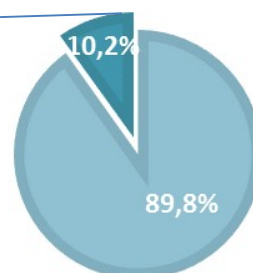


Figura 17 – Respuesta de los síntomas tras el tratamiento.

## ALTERACIONES ANALÍTICAS

En la analítica de la primera valoración del paciente se realiza: hemoglobina (Hb) y determinación de ferritina. En la *tabla 40* se recogen los niveles de Hb y ferritina encontrados. Presentan anemia, definida por niveles de Hb por debajo de los valores normales para su edad según rango de normalidad de la OMS (130) (131), el 18,3% (n=22) y ferropenia el 63.3% (n=76).

DATOS ANALITICOS	Mediana (RIC)	Val mín – Val máx	p25-p75
Hemoglobina	12,0 (1,3)	7,2-15,0	11.3-12,6
Ferritina	18.00 (15,0)	3,0-213,0	10,0-25,0

Tabla 40 – Datos analíticos (fase prospectiva).

## SITUACIÓN PONDERO-ESTATURAL

El análisis de la situación pondero-estatural se analiza de forma independiente y pormenorizada en el estudio de cohortes prospectivo.

## DIAGNÓSTICO

En la *tabla 41*, se recogen el número de series de tres heces analizadas, hasta conseguir el primer aislamiento de *Gi*. En 7 pacientes no se consiguió detectar microscópicamente quistes ni trofozoitos de *Gi* en heces, pero se interpretó como infección por *Gi* ya que la determinación de Ag de *Gi* fue positiva en las heces. La valoración de la utilidad del test *Certest Crypto-Giardia Combo Card Test®* (*Certest-Biotec*) en el estudio prospectivo se recogen en el apartado correspondiente.

NÚMERO DE SERIES DE 3 HECES PRECISAS PARA CONSEGUIR EL AISLAMIENTO			
Número de series*	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 serie (3 muestras)	90	75,0%	
2 series (6 muestras)	21	17,5%	92,5%
3 series (9 muestras)	1	0,8%	93,3%
4 series (12 muestras)	1	0,8%	94,2%
Detección sólo por antígeno	7	5,8%	100,0%
<b>TOTAL</b>		<b>100,0%</b>	

**Tabla 41 – Número de series de heces necesarias para el aislamiento de *Giardia intestinalis* al diagnóstico (fase prospectiva).**

\*Serie: se considera al conjunto de tres muestras de heces a días alternos.

## CO-INFECCIÓN POR OTROS PARÁSITOS

Encontramos en la fase prospectiva co-infección por otros parásitos en un 44.6% de los casos (n=54), presentando estos pacientes hasta 3 especies diferentes de parásitos intestinales. Del total de pacientes coinfectados, el 21.6% tenía parásitos patógenos. Las prevalencias de los grupos de parásitos son

bastante similares a las encontradas en la fase retrospectiva: *Blastocystis hominis* sigue siendo el parásito no patógeno encontrado con mayor frecuencia en co-parasitación con *Gi*, siendo el parásito patógeno más frecuentemente aislado, *Hymenolepis nana*.

PARÁSITOS AISLADOS	PATÓGENO	Pacientes
<i>Blastocystis hominis</i>	NO	20
<i>Endolimax nana</i>	NO	20
<i>Entamoeba coli</i>	NO	13
<i>Hymenolepis nana</i>	SI	7
<i>Entamoeba hartmanii</i>	NO	7
<i>Strongyloides stercoralis</i>	SÍ	4
<i>Entamoeba hystolítica</i>	SÍ	4
<i>Ascaris lumbricoides</i>	SÍ	3
<i>Trichuris trichura</i>	SÍ	2
<i>Enterobius vermicularis</i>	SÍ	2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	NO	2
<i>Iodameba butschlii</i>	NO	2
<i>Toxocara canis</i>	SI	1
<i>Dientamoeba fragilis</i>	SÍ	1
<i>Cryptosporidium hominis</i>	SI	1
<i>Taenia saginata</i>	SÍ	1
<i>Schistosoma spp</i>	SÍ	1

Tabla 42 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos aislados en heces junto a *Gi* en la muestra de diagnóstico (fase prospectiva).

## RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Tras la fase prospectiva, se realiza nuevamente el análisis univariante comparando los diferentes factores previamente descritos y su relación con la variable dependiente, refractariedad al tratamiento, para evaluar si al aumentar el tamaño muestral (351 + 120 pacientes = 471), se obtienen los mismos resultados o bien demostramos estadísticamente significativo algún otro factor que previamente había



## RESULTADOS. Estudio prospectivo

estado cercano a la significación. En la *tabla 43* se recogen los resultados obtenidos en el análisis univariante tras aumentar el tamaño muestral.

VARIABLES PREDICTORAS DE LA REFRACTARIEDAD DE LA GIARDIASIS INTESTINAL AL TRATAMIENTO HABITUAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE					
VARIABLE RESISTENCIA	SENSIBLE N (%)	REFRACTARIA N (%)	OR	Intervalo de Confianza al 95%	p
<b>ÁREA GEOGRÁFICA</b>					
Europa del Este	56 (87,5)	8 (12,5)			
Asia	108 (71,1)	44 (28,9)	2,85	1,25-6,47	<b>0,0092</b>
América-Caribe	51 (68,9)	23 (31,1)	3,157	1,297-7,683	<b>0,0134</b>
África	83 (73,5)	30 (26,5)	2,530	1,081-5,922	<b>0,0357</b>
Otros	2 (40,0)	3 (60,0)	10,50	1,514-72,81	<b>0,0260</b>
<b>SINTOMÁTICOS</b>					
No	129 (77,2)	33 (22,8)			
Sí	<b>175 (69,2)</b>	<b>78 (30,8)</b>	<b>1,74</b>	<b>(1,09-2,78)</b>	<b>0,025</b>
<b>OTROS PARÁSITOS</b>					
No	173 (77,2)	51 (22,7)			
Sí	132 (68,4)	61 (31,6)	1,568	1,014-2,423	<b>0,0465</b>
<b>OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS</b>					
No	227 (75,2)	75 (24,8)			
Patógenos	76 (67,3)	37 (32,7)	1,474	0,919-2,362	0,1084

**Tabla 43 – Análisis univariante de la asociación entre el origen geográfico, presencia de síntomas y coinfección parasitaria con la resistencia (muestra fase retrospectiva + fase prospectiva). Resumen de datos con asociación estadísticamente significativa.**

Encontramos de nuevo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas y el riesgo de encontrar una *Gi* refractaria al tratamiento, presentando los pacientes sintomáticos un 74% más riesgo de presentar resistencia al tratamiento que los asintomáticos (OR 1,74, IC 1,09-2,78).

También evidenciamos asociación significativa con la co-infección con otros parásitos. Previamente en el análisis de la fase retrospectiva en 351 pacientes había resultado cercana a la significación sólo en caso de los parásitos patógenos; con la muestra ampliada de 471 pacientes, encontramos que la coinfección

por cualquier parásito ( $p=0,0465$ ; OR 1,568) se asocia a mayor riesgo de refractariedad al tratamiento, no confirmándose en este caso al analizar separadamente por parásitos patógenos ( $p=0,1084$ ). Probablemente esto se deba a que estamos manejando tamaños muestrales pequeños, y sería necesario estudios con mayor tamaño muestral para aumentar la potencia estadística. Un análisis más exhaustivo de los diferentes parásitos de forma individual podría aumentar la información sobre la responsabilidad de cada uno, como se especificará más adelante...

En cuanto al análisis de la variable región de origen, encontramos que los niños provenientes de Asia, América Latina-Caribe y África tienen mayor riesgo de presentar *Gi* refractaria al tratamiento que los originarios de Europa del Este.

Se realiza el modelo multivariable para estudiar factores de riesgo en esta muestra ampliada ( $n=351+120 = 471$ ) para las variables que en el análisis univariante presentan un valor de  $p < 0,2$ . La significación estadística de las variables se contrasta con la prueba de razón de verosimilitudes. Los resultados de las variables significativas se presentan en la *tabla 44*.

MODELO MULTIVARIANTE PARA FACTORES DE RIESGO PARA <i>Gi</i> REFRACTARIA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA				
	Coeficiente	Odds Ratio	(Intervalo de confianza 95%)	P
Síntomas	0.52	1.68	(1.04 - 2.76)	<b>0.033</b>
Otros parásitos	0.38	1.46	(1.03 - 2.26)	<b>0.033</b>
Continente				<b>0.031</b>
Asia	1.01	2.75	(1.26 - 6.71)	
América-Caribe	1.14	3.12	(1.31 - 8.10)	
África	0.76	2.14	(0.94 - 5.36)	
Otros	2.25	9.50	(1.35 - 83.0)	
Constante	-2.41			

**Tabla 44 – Análisis multivariante para factores de riesgo para presentar *Giardia intestinalis* refractaria a los tratamientos de primera línea.**

Al ampliar el tamaño muestral obtenemos la potencia estadística necesaria para estimar que la región de origen es un factor de riesgo para presentar una *Gi* refractaria al tratamiento, con una  $p$  global de 0,031.

## RESULTADOS. Estudio prospectivo

Podemos afirmar que la población de la que se extrajo nuestra serie (pacientes adoptados o inmigrantes recientes en la valoración inicial), los niños procedentes de regiones de Latino América-Caribe (OR 3,1; IC 95% 1,3-8,1) y Asia (OR=2,7; IC 95% 1,3-6,7) presentan un mayor riesgo de *Gi* refractaria al tratamiento al compararlas con la categoría de referencia, Europa del Este.

También confirmamos en el análisis multivariable que la presencia de síntomas y la coinfección con otros parásitos, son factor de riesgo para presentar una *Gi* refractaria a los tratamientos habituales (OR 1,68 y 1,46 respectivamente).

Para profundizar en el análisis de la co-infección por otros parásitos, seleccionamos los parásitos patógenos que co-infectan más frecuentemente en nuestra serie y realizamos el análisis independiente de cada uno de ellos, para intentar identificar si algún parásito patógeno se asocia con mayor refractariedad de la *Gi* al tratamiento habitual. En la *tabla 45* se contrasta el peso de la coinfección con estos parásitos en la refractariedad o no de la infección por *Gi*, y se calculan los valores de p (test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher según corresponda).

PRESENCIA DE OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS Y REFRACTARIEDAD DE <i>Giardia intestinalis</i> A TRATAMIENTOS HABITUALES.				
	TOTAL	GI no refractaria N(%)	GI refractaria N(%)	P
<i>Blastocystis hominis</i>	74	52(70,3)	22(29,7)	0,603*
<i>Hymenolepis nana</i>	53	31(58,5)	21(41,5)	<b>0,025*</b>
<i>Entamoeba histolytica</i>	23	16(69,6)	7(30,4)	0,796**
<i>Ascaris lumbricoides</i>	20	13(65,0)	7(35,0)	0,412**
<i>Trichuris trichura</i>	17	16(94,1)	1(5,9)	0,081**
<i>Strongyloides stercoralis</i>	15	10(66,7)	5(33,3)	0,539**
<i>Enterobius vermicularis</i>	10	5(50,0)	5(50,0)	0,141**

**Tabla 45 – Asociación entre la presencia de otros parásitos patógenos y la refractariedad de *Giardia intestinalis* a los tratamientos habituales.**

\*chi-cuadrado o \*\*test exacto de Fisher.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre presentar co-infección por *Hymenolepis nana* y tener una cepa de *Gi* refractaria a los tratamientos habituales. Esta asociación no se demuestra en la coinfección por otros parásitos.

## EXPRESIVIDAD CLÍNICA

---

Se analizó igualmente la variable “Presencia de Síntomas” con el resto de los datos del paciente, para intentar encontrar factores que se asocien con una mayor expresividad clínica de la GI. Encontramos mayor prevalencia de anemia (OR 2,057) y ferropenia (OR 1,547) en los pacientes sintomáticos de forma significativa. También encontramos entre los pacientes sintomáticos mayor porcentaje de antecedente de institucionalización que entre los pacientes asintomáticos (OR 1,901), demostrando una asociación estadísticamente significativa. No encontramos, sin embargo, asociación significativa entre tener síntomas y el antecedente de otros familiares parasitados por *Gi*, la coinfección por otros parásitos o el área de origen.

RESULTADOS. Estudio prospectivo

ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS						
	NO SÍNTOMAS N (%)	SÍNTOMAS N (%)	OR	Intervalo de Confianza al 95%		P
INSTITUCIONALIZACIÓN U ORFANATO						
No	27 (16,9)	22 (9,6)				
Sí	133 (83,1)	206 (90,4)	1,901	1,039-3,476		0,0432
FAMILIARES AFECTOS						
No	145 (90,6)	199 (86,1)				
Sí	15 (9,4)	32 (13,9)	1,554	0,812-2,976		0,2074
ÁREA GEOGRÁFICA						
Europa del Este	27 (16,8)	36 (14,6)				
Asia	61 (37,9)	91 (37,0)	1,119	0,617-2,029		0,7614
América-Caribe	39 (24,2)	35 (14,2)	0,673	0,342-1,324		0,3040
África	33 (20,5)	80 (32,5)	1,818	0,956-3,458		0,0711
Otros	1 (0,6)	4 (1,6)	3,000	0,317-28,39		0,6417
ANEMIA						
No	128 (82,1)	160 (69,0)				
Sí	28 (17,9)	72 (31,0)	2,057	1,255	3,373	0,0044
FERROPENIA						
No	84 (55,3)	103 (44,4)				
Sí	68 (44,7)	129 (55,6)	1,547	1,025	2,335	0,0472
COINFECCIÓN CON OTROS PARÁSITOS						
No	94 (58,0)	129 (51,0)				
Sí	68 (42,0)	124 (49,0)	1,329	0,893	1,978	0,1895
COINFECCIÓN CON OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS						
No	120 (74,5)	181 (71,8)				
Sí	41 (25,5)	71 (28,2)	1,148	0,733	1,798	0,5720

Tabla 46 – Análisis univariante de factores asociados con giardiasis intestinal sintomática  
Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

## RESULTADOS TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO TERAPEÚTICO PROPUESTO

---

Todos los pacientes recibieron tratamiento tras el aislamiento de *Gi* en heces o de un resultado positivo del Ag de *Gi*, según el protocolo propuesto de forma sistemática y prospectiva. Determinamos la respuesta clínica al tratamiento, realizando el estudio en una segunda serie de 3 heces en días alternos; es decir 15 días después de haber recibido el tratamiento farmacológico. Ningún paciente presentó contraindicaciones para la utilización de los fármacos empleados.

De los 120 pacientes tratados, en 29 (24,2%) fracasó el primer ciclo de metronidazol, comprobándose buen cumplimiento en todos los casos. En los pacientes que demostramos un primer fracaso, se administró un 2º ciclo de metronidazol, a dosis 3 de 40 mg/kg/día y durante 10 días. No respondieron a este segundo ciclo 6 pacientes (20,7%). Los 6 niños con fracaso al segundo ciclo de metronidazol a dosis altas recibieron tratamiento con quinacrina, solicitado a través del departamento de “Medicamentos Extranjeros” del Ministerio de Sanidad, que consiguió la erradicación del parásito en todos los casos. Ningún paciente precisó tratamiento con albendazol, que habitualmente intentamos reservar para parasitosis tisulares graves (*figura 18*).

## RESULTADOS. Estudio prospectivo

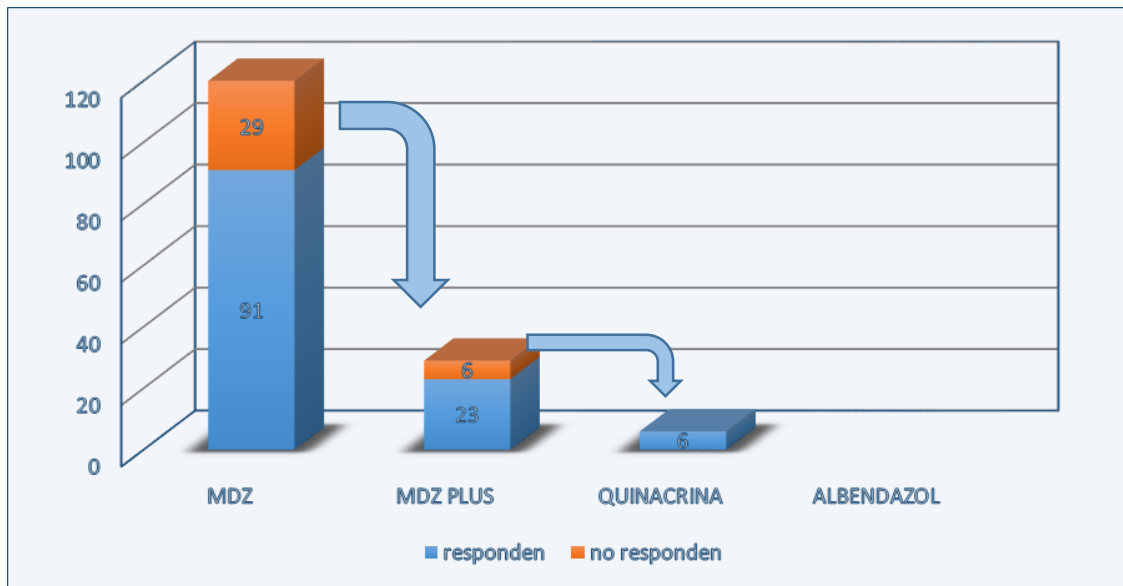


Figura 18 – Eficacia obtenida con la aplicación del Protocolo terapéutico propuesto.

En todos los pacientes se comprobó la erradicación de *Gi* en heces, 15 días y dos meses después de recibido el tratamiento, según nuestro esquema de actuación. Además dentro del protocolo habitual de Adopción Internacional se realiza una nueva determinación de parásitos en 3 heces a días alternos a los 6 meses. Comprobamos por tanto la seguridad de la erradicación de la giardiasis en todos los niños con la aplicación rigurosa de nuestro protocolo.

Todas las familias tuvieron abierta una comunicación telefónica directa con los médicos del equipo, para consultar en caso de indicios de intolerancia oral u otros efectos de la medicación; así como cualquier síntoma sugestivo de GI. Ninguna familia precisó hacer uso de este servicio, confirmándose en las vistas de seguimiento la buena tolerancia a los fármacos. La madre de un menor refirió un rechazo inicial al sabor de la quinacrina, precisando mezclarla con alimento para su administración, con buena tolerancia posterior.

### **RESULTADOS FASE 3.**

#### **ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO.**

#### **ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN NUTRICIONAL.**

---

### **DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

---

En el estudio de cohortes prospectivo para valoración nutricional, realizado entre 2010 y 2013, se considera el factor de exposición; la presencia de infección por *Gi*. Se sigue dicha cohorte durante 12 meses para análisis de la variable principal de estudio, la situación nutricional de estos pacientes, a través de los diferentes indicadores nutricionales descritos. Se incluyeron como pacientes expuestos los 120 niños con GI detectados en la fase prospectiva (2010-2013), y se seleccionan 120 niños que acudieron a la misma consulta de Adopción Internacional, una vez asegurado que no presentaban parasitación por *Gi*, mediante el estudio de 3 muestras de heces alternas en la valoración inicial. Se descartan 4 pacientes del grupo sin *Gi* y ninguno de los infectados con *Gi* en el momento inicial por diagnóstico de patología con posible interferencia en la evolución nutricional. Por tanto se sigue la cohorte con 120 adoptados infectados con *Gi* y 116 adoptados de la misma Consulta pero no infectados. Durante el seguimiento se han producido algunas pérdidas, siendo el número efectivo para el estudio antropométrico de 114 infectados por *Gi* y 110 no infectados a los 6 meses y 112 infectados y 102 no infectados a los 12 meses.

En la *tabla 47* se resume la descripción de ambas poblaciones. Se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas y ambas muestras son equiparables en edad y sexo, así como Z score de peso y talla.



## RESULTADOS. Estudio nutricional

COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES DE ADOPTADOS CON Y SIN GIARDIASIS INTESTINAL					
Edad (años)				Sexo N (%)	
	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Niños	Niñas
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	3,02(2,82)	0,07 – 15,21	1,92 – 4,74	64(53,0)	56 (47,0)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	2,16(3,76)	0,06 – 16,47	0,98 -4,74	63 (54,3)	53 (45,7)
*P=0,197				**P=0,856	

**Tabla 47 – Comparación de homogeneidad entre los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis* en el momento inicial (edad y sexo).**

\*Test exacto de Fisher. \*\*Chi-Cuadrado.

DISTRIBUCIÓN POR EDADES				
	< 2 años	>=2 años- <5 años	>= 5 años – <9 años	>= 9 años
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	61(50,8)	32 (26,7)	16 (13,3)	11 (9,2)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	56 (48,3)	36 (31,0)	16 (13,8)	8 (6,9)
TOTAL (n=236)	117 (49,6)	68(28,8)	32(13,6)	19(8,0)

**Tabla 48 – Distribución por edades entre los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis*.**

VALORES ANTROPOMÉTRICOS INICIALES								
Peso (kg)					Talla (cm)			
	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*	Mediana (RIC)	Valor mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	12,7 (4,77)	3,44-59,44	12,75-17,52	-0,416 (1,204)	90,0 (29,0)	52- 166	80-109	-0,780 (1,870)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	10,9 (2,32)	5,95-82,0	8,65-10,97	-0,170 (10,93)	84,0 (25,1)	63-173	75,7-100,8	-0,730 (1,810)
*p=0,335					*p=0,852			

**Tabla 49 – Comparación de valores antropométricos iniciales entre pacientes expuestos y no expuesto a *Giardia intestinalis*.**

\*T Student

Dentro de los pacientes expuestos a *Gi*, analizamos también en dos grupos separados, los pacientes con *Gi* que responden a la primera línea de tratamiento (*Gi* no refractaria), frente a los que precisan más de un ciclo de tratamiento (*Gi* refractaria) (tablas 50, 51 y 52).

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES CON GIARDIASIS INTESTINAL REFRACTARIA O NO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA						
	N (%)	Edad			Sexo	
		Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Niños N (%)	Niñas N (%)
Gi refractaria	29 (24,1)	3,34 (2,51)	0,07-11,73	2,27-4,78	19(65,5)	10 (34,5)
Gi no refractaria	91 (75,8)	2,80 (2,95)	0,57-15,21	1,54-4,49	48(52,7)	43(47,2)
TOTAL	120 (100)	P=0,421			P=0,059	

**Tabla 50 - Comparación de homogeneidad entre los grupos de adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento en el momento inicial (edad y sexo).**

	DISTRIBUCIÓN POR EDADES			
	< 2 años	>=2 años- <5 años	>= 5 años – <9 años	>= 9 años
<i>Gi refractaria</i> (n=29)	11 (37,8)	12 (41,4)	4 (13,8)	2 (6,9)
<i>Gi no refractaria</i> (n=91)	50 (54,9)	22 (24,2)	13 (14,3)	6 (6,6)
TOTAL (n=120)	61 (50,8)	34(28,3)	17(14,2)	8(6,7)

**Tabla 51 - Distribución por edades entre los grupos de adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.**

VALORES ANTROPOMÉTRICOS INICIALES								
	Peso (kg)				Talla (cm)			
	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*
Gi refractaria (n=29)	15,0 (8,2)	3,44-39,80	11,9-21,0	-0,282 (1,490)	96,5 (28,5)	52,0-146,2	87,25-115,75	-0,710 (2,690)
Gi no refractaria (n=91)	12,4 (9,0)	6,85-59,44	10,3-16,7	-0,470 (1,076)	89,00 (29,25)	67,1-166,0	79,00-108,25	-0,810 (1,400)
*P=0,328				*P=0,837				

**Tabla 52 - Comparación de valores antropométricos iniciales entre adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.**

## RESULTADOS. Estudio nutricional

Para realizar la valoración nutricional se calculan los índices nutricionales siguientes: peso, talla, peso para la talla, IMC, índice de Waterloo para el peso y para la talla e Índice de Suckla, según las definiciones establecidas en Materiales y Métodos. Se aplica el test de Kolmorov Smirnov y se comprueba mediante histograma, una distribución similar a la normal en todas las variables (todas las variables presentan más de 30 observaciones), por lo que se muestran los resultados obtenidos por métodos paramétricos.

Durante el seguimiento se valoran los incrementos por semestres de los mismos índices, y además se valora la velocidad de crecimiento presentada por los pacientes tras un año de seguimiento.

Realizamos las comparaciones entre toda la muestra de pacientes adoptados con *Gi* frente a los adoptados sin *Gi*. Entre los pacientes parasitados por *Gi*, se compara además, aquellos con *Gi* refractaria a tratamiento inicial frente a los que han tenido buena respuesta terapéutica a metronidazol.

Analizamos además la presencia de anemia y ferropenia como indicadores analíticos del estado nutricional en estos pacientes.

## ALTERACIONES ANALÍTICAS

Se valoran los niveles de hemoglobina y ferritina en la analítica realizada en la primera visita en consulta. Según las tablas validadas por la OMS como valores normales para la edad de Hb y ferritina, se clasifica a los pacientes según si presentan o no, anemia o ferropenia según los rangos normales para la edad, tal como se describe en Materiales y Métodos<sup>130-131</sup>. Encontramos de forma significativa mayor presencia de anemia y ferropenia en los pacientes con *Gi* que en los adoptados sin *Gi*, si bien no encontramos diferencias significativas al analizar los grupos con *Gi* refractaria o no al tratamiento.

PRESENCIA DE ANEMIA O FERROPENIA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS					
	Anemia N (%)	Ferropenia N (%)		Anemia N (%)	Ferropenia N (%)
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	30 (25,8)	79 (67,5)	GI refractaria (n=29)	8 (22,9)	22(62,9)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	8 (6,9)	36 (35,3)	GI no refractaria (n=91)	18 (20,3)	57(69,5)
	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>		P=0,799	P=0,625

Tabla 53 – Presencia de anemia o ferropenia en los grupos estudiados.

## ÍNDICES NUTRICIONALES

### Comparación de peso, talla e índices nutricionales en situación basal

En la *tabla 54* se muestran los valores medios de los principales índices nutricionales en la valoración basal, así como a los 6 y 12 meses de seguimiento.

VALORACION NUTRICIONAL EN SITUACIÓN BASAL Y DURANTE EL SEGUIMIENTO A LOS 6 Y 12 MESES (media (DS)).						
	ADOPTADOS CON <i>Gi</i>			ADOPTADOS SIN <i>Gi</i>		
	INICIAL	6 MESES	12 MESES	INICIAL	6 MESES	12 MESES
	n=120	n=114	n=112	n=116	n=110	n=102
<b>IMC</b>	16,03 (2,30)	16,02 (1,88)	16,14 (2,06)	16,10 (2,38)	16,8 (7,3)	15,97 (2,29)
<b>I Waterloo PESO</b>	103,1 (18,0)	105,2 (15,8)	104,1 (13,6)	103,1 (18,0)	103,7(24,0)	103,6(22,1)
<b>I Waterloo TALLA</b>	97,5 (5,8)	98,2 (5,3)	99,1 (5,6)	97,23 (6,53)	98,5 (5,5)	98,5(4,5)
<b>I SHUKLA</b>	101,2 (17,9)	104,2 (16,8)	103,9 (14,7)	98,69 (20,59)	101,9(23,3)	102,3(21,7)
<b>PESO/TALLA</b>	0,155 (0,048)	0,16 (0,041)	0,161(0,032)	0,14 (0,05)	0,157(0,054)	0,163(0,051)

**Tabla 54 – Valoración nutricional en situación basal y durante el seguimiento a 6 y 12 meses.**

Dada la diferencia de estos valores en las diferentes edades de la infancia, calculamos para cada valoración nutricional el Z score (en relación a las curvas de la OMS<sup>128</sup>) Para poder realizar comparaciones entre los diferentes grupos de pacientes estudiados, así como para poder analizar la evolución de los pacientes.

En la situación basal no encontramos diferencias significativas en los Z score de peso ni talla para la edad, ni en ninguno de los otros indicadores nutricionales comparados entre los grupos de adoptados con o sin *Gi*, ni tampoco en relación a la refractariedad de la *Gi* (*tablas 55 y 56*).

## RESULTADOS. Estudio nutricional

	Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	
SITUACION INICIAL	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO	-0,416 (1,204)	-0,170 (10,93)	0,335
Z score TALLA	-0,780 (1,870)	-0,730(1,810)	0,852
Z score IMC	0,081(1,437)	-0,083(1,344)	0,390
I Waterloo PESO	103,1(18,0)	101,4(20,30)	0,525
I Waterloo TALLA	97,54(5,84)	97,23(6,53)	0,716
I SHUKLA	101,2(17,90)	98,69(20,59)	0,355
Z score P/T	-0,058(1,401)	-0,282(1,220)	0,241

**Tabla 55 – Comparación índices nutricionales (Z score) entre pacientes expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis*.**

	GI refractaria (n=29)	GI no refractaria(n=91)	
SITUACION INICIAL	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO	-0,282 (1,490)	-0,470 (1,076)	0,328
Z score TALLA	-0,710 (2,690)	-0,810 (1,400)	0,837
Z score IMC	0,128 (1,593)	0,061(1,376)	0,831
I Waterloo PESO	106,4 (22,30)	101,7 (15,70)	0,300
I Waterloo TALLA	98,57 (6,53)	97,1 (5,51)	0,242
I SHUKLA	105,0 (22,3)	99,5 (15,5)	0,220
Z score P/T	0,005 (1,587)	-0,080 (1,344)	0,805

**Tabla 56 – Comparación de los índices nutricionales (Z score) entre pacientes parasitados por *Giardia intestinalis* sensible o refractaria a los tratamientos de primera línea.**

Encontramos que la situación basal en los grupos estudiados está bastante cerca de la normalidad, tanto en el análisis de los Z scores de peso/E, talla/E, IMC/E y P/T, así como en los valores medios obtenidos en el I. Waterlow para el peso y la talla y el I. de Suckla. También, si segmentamos la muestra por grados de desnutrición según las referencias nacionales e internacionales<sup>135-136</sup>, encontramos una distribución con predominio de niveles normales de nutrición y pocos pacientes proporcionalmente desnutridos, especialmente respecto a desnutrición grave.

GRADOS DE DESNUTRICIÓN						
INDICADOR	Sobrepeso	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave	Total
<b>PESO/TALLA (&lt;9 años)</b>	>+1DS	-1 +1 DS	-1-2 DS	-3 -2 DS	< -3DS	
N(%)	44(20,2)	120(55,3)	34(15,7)	18(8,3)	1(0,5)	217
Adoptados con GI	20(19,2)	59(56,7)	16(15,3)	8(7,7)	1(1,0)	104
Adoptados sin GI	14(12,4)	68(60,2)	20(17,7)	11(9,7)		113
<b>IMC/E</b>	>+2DS	-2 +2 DS	-2DS-3DS		<-3DS	
N(%)	21(8,9)	203(86,0)	7(2,9)		5 (2,2)	236
Adoptados con GI	11(9,2)	104(86,6)	3(2,5)		2(1,7)	120
Adoptados sin GI	9(7,4)	101(87,0)	4(3,7)		2(1,8)	116
<b>I WATERLOW PESO</b>		>90%	80-89%	70-79%	<70%	
N(%)		203 (86,0)	29 (12,3)	3(1,3%)		236
Adoptados con GI		100(83,3)	17(14,2)	3(2,5)		120
Adoptados sin GI		96(82,9)	17(14,7)	3(2,7)		116
<b>I WATERLOW TALLA</b>		>95%	90-94%	85-89%	<85%	
N(%)		178(75,4)	39(16,5)	16(6,8)	3(1,3%)	236
Adoptados con GI		84(70,0)	22(18,3)	13(10,8)	1(0,8)	120
Adoptados sin GI		86(74,1)	20(17,3)	10(8,6)		116

Tabla 57 – Clasificación según los grados de desnutrición.

## Recuperación pondero-estatural (“CATCH-UP”)

Se realiza en ambos grupos, adoptados con y sin parasitación por *Gi*, un seguimiento durante 12 meses de su situación nutricional y se valora la evolución. Dadas las características de la cohorte estudiada, pacientes recién llegados a España en programa de Adopción Internacional, es esperable un crecimiento

## RESULTADOS. Estudio nutricional

recuperador o “catch-up”, tanto en aquellos con y sin *Gi*, en relación a su condición de adoptado (sospecha de carencia nutricional y/o afectiva, escaso acceso al sistema de salud, etc.)

Comparamos el incremento de los Z score para los índices nutricionales a los 6 y a los 12 meses de seguimiento:

		EVOLUCIÓN NUTRICIONAL						
		Adoptados con <i>Gi</i> (n=114)			Adoptados sin <i>Gi</i> (n=110)			
Variable	Comparación	Media	DS	Valor p	Media	DS	Valor p	Valor p
Z score PESO/E	Basal a 6 m	0,38	0,68	<b>&lt;0,001</b>	-0,08	12,34	0,952	0,738
	6 a 12 m	0,23	0,66	<b>0,032</b>	0,00	1,59	0,992	0,352
Z score TALLA/E	Basal a 6 m	0,40	1,60	<b>0,040</b>	0,37	0,97	<b>0,001</b>	0,899
	6 a 12 m	0,15	1,02	0,373	0,14	1,30	0,452	0,982
Z score IMC/E	Basal a 6 m	0,28	1,03	<b>0,027</b>	0,20	0,98	0,077	0,637
	6 a 12 m	0,02	0,89	0,899	1,15	7,65	0,292	0,304
Índice Waterloo PESO	Basal a 6 m	2,52	8,29	<b>0,013</b>	2,36	8,29	<b>0,014</b>	0,908
	6 a 12 m	1,09	5,90	0,249	0,57	7,22	0,581	0,712
Índice Waterloo TALLA	Basal a 6 m	0,62	3,09	0,097	1,28	3,37	<b>0,001</b>	0,215
	6 a 12 m	0,59	3,33	0,266	1,04	3,14	<b>0,023</b>	0,516
Índice SHUKLA	Basal a 6 m	3,15	7,46	<b>0,001</b>	3,31	7,95	<b>&lt;0,001</b>	0,901
	6 a 12 m	1,39	5,88	0,144	1,67	7,31	0,112	0,841
Z score P/T	Basal a 6 m	0,25	0,94	<b>0,040</b>	0,22	0,89	<b>0,046</b>	0,829
	6 a 12 m	0,03	0,68	0,822	0,59	9,73	0,704	0,717

Tabla 58- Comparación de la recuperación de índices nutricionales a los 6 y 12 meses en adoptados con y sin *Giardia intestinalis*.

Observamos en los adoptados con *Gi* una recuperación de peso tanto en el primer como en el segundo semestre del seguimiento, más evidente a expensas de los 6 primeros meses. Los adoptados sin *Gi* no muestran incremento o catch-up en el peso, es decir mantienen peso en su percentil, durante el seguimiento en los dos semestres. Esto se demuestra a pesar de que en la valoración nutricional basal no había diferencias entre ambos grupos.

Respecto a la talla, tanto los adoptados con *Gi* como los que no presentan la infección presentan un catch-up, recuperando la talla a expensas de los 6 primeros meses, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

El incremento significativo del IMC de los adoptados con *Gi* en los 6 primeros meses muestra una mayor recuperación de peso que de talla en este periodo, con aumento del numerador de este cociente. Durante el seguimiento posterior, recuperan peso pero también talla, por lo que no cambia el Z score del IMC. Del mismo modo el Z score del P/T aumenta en el primer semestre en relación a la mayor recuperación de peso.

Al hacer la comparación entre los pacientes infectados con *Gi* refractaria y no refractaria, encontramos que en el grupo con *Gi* refractaria presentan recuperación del Z score de peso, tanto en el primer como en el segundo semestre; a diferencia del grupo con *Gi* no refractaria, donde se observa una recuperación significativa en el peso en los primeros 6 meses, pero no después. Esta recuperación del Z score del peso, es más importante en *Gi* refractaria, una vez erradicado el parásito, que en la no refractaria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, a expensas del segundo semestre de seguimiento.



RESULTADOS. Estudio nutricional

EVOLUCIÓN NUTRICIONAL								
		GI Refractaria (n=26)			GI no refractaria (n=88)			
Variable	Comparación	Media	DS	Valor p	Media	DS	Valor p	Valor p
<b>Z score PESO</b>	Basal a 6 m	0,37	0,79	<b>0,045</b>	0,38	0,63	<b>&lt;0,001</b>	0,935
	6 a 12 m	0,60	0,80	<b>0,019</b>	0,06	0,52	0,552	<b>0,014</b>
<b>Z score TALLA</b>	Basal a 6 m	0,70	2,66	0,239	0,27	0,83	<b>0,029</b>	0,466
	6 a 12 m	0,43	0,59	<b>0,027</b>	0,02	1,14	0,921	0,142
<b>Z score IMC</b>	Basal a 6 m	0,24	1,15	0,341	0,29	0,99	<b>0,044</b>	0,869
	6 a 12 m	0,27	0,99	0,362	-0,09	0,84	0,572	0,243
<b>Índice Waterloo PESO</b>	Basal a 6 m	1,23	8,78	0,528	3,06	8,10	<b>0,010</b>	0,399
	6 a 12 m	2,66	8,01	0,275	0,42	4,75	0,643	0,382
<b>Índice Waterloo TALLA</b>	Basal a 6 m	0,69	2,89	0,289	0,59	3,20	0,200	0,904
	6 a 12 m	1,70	2,32	0,028	0,12	3,62	0,859	0,174
<b>Índice de SHUKLA</b>	Basal a 6 m	1,70	8,16	0,350	3,76	7,15	<b>0,001</b>	0,293
	6 a 12 m	4,28	7,92	0,088	0,14	4,37	0,863	0,111
<b>Z score P/T</b>	Basal a 6 m	0,19	0,96	0,409	0,27	0,94	<b>0,060</b>	0,759
	6 a 12 m	0,24	0,93	0,418	-0,07	0,52	0,512	0,324

Tabla 59 – Comparación de la recuperación de índices nutricionales en pacientes parasitados por *Giardia intestinalis* sensible o refractaria o no refractaria a los tratamientos habituales.

Z SCORE VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (media (DS))					
	TOTAL	ADOPTADOS CON <i>Gi</i>	ADOPTADOS SIN <i>Gi</i>	<i>Gi</i> REFRACTARIA	<i>Gi</i> SENSIBLE
		n=112	n=102	n=26	n=86
<b>Z score</b>	0,7273 (2,8430)	0,4961 (2,7153)	0,8969 (2,9519)	<b>2,34 (2,0114)</b>	-0,3583 (2,6098)
		P=0,542		<b>P=0,013</b>	

**Tabla 60 – Análisis de la velocidad de crecimiento tras 12 meses de seguimiento.**

Debe considerarse para interpretar estos resultados que de acuerdo con las pautas de tratamiento y seguimiento de nuestro protocolo, y que el tiempo necesario para conseguir y comprobar la erradicación de la *Gi* es de 2-3 semanas para los pacientes con *Gi* no refractaria y al menos de 3 meses para los pacientes con *Gi* refractaria que precisaron, obviamente, más ciclos de tratamiento, algunos hasta 3 ciclos. En todos los pacientes comprobamos a corto y largo plazo, 15 días y 2-3 meses del tratamiento administrado, la erradicación de *Gi*.

Al valorar el incremento de talla, observamos igualmente que los pacientes con *Gi* no refractaria recuperan la talla en los 6 primeros meses y luego permanecen en el percentil de talla conseguido, mientras que los pacientes con *Gi* refractaria siguen recuperando e incrementando el percentil de talla pasados estos 6 primeros meses. Demostramos que tanto en peso como en talla, la recuperación global o catch-up que presentan los pacientes con *Gi* refractaria es sustancialmente mayor que la de los que tienen *Gi* no refractaria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El seguimiento durante un año nos permite también realizar una estimación de la velocidad de crecimiento, que hemos calculado como los centímetros adquiridos durante los 12 meses después de su llegada. Se analiza también referido al Z score para la edad, especialmente en esta variable que presenta tantas diferencias en los distintos rangos de edad. En la *tabla 60* se recoge la media de la velocidad de crecimiento, así como el análisis en los diferentes grupos estudiados.

## RESULTADOS. Estudio nutricional

No encontramos diferencias significativas respecto a la velocidad de crecimiento en expuestos y en no expuestos a GI; sin embargo, al fraccionar por la respuesta al tratamiento de la *Gi*, sí observamos que durante el primer año de seguimiento, la velocidad de crecimiento es mayor, con una diferencia estadísticamente significativa, en aquellos pacientes con *Gi* refractaria al tratamiento, probablemente en relación con el crecimiento recuperador aumentado que presentan estos pacientes tras la erradicación, como hemos visto en puntos anteriores.

## Asociación de la repercusión pondero-estatural con otras variables

La literatura incide en la mayor repercusión pondero-estatural de la *Gi* en los niños más pequeños y en los niños sintomáticos, que son además los grupos que se consideran con indicación estricta de tratar. Decidimos por ello en nuestro estudio analizar de forma separada los índices nutricionales en función a estas dos variables.

### -Edad

Se segmenta la cohorte de adoptados (tanto con *Gi* como sin ésta) en menores y mayores de 2 años, para intentar ver diferente repercusión nutricional de la infección por *Gi* en dichos grupos de edad. Comparamos en ambos grupos de edad los principales índices nutricionales en la situación basal entre expuestos y no expuestos a la *Gi*, y también respecto a la recuperación entre los 0-6 meses y 6-12 meses de seguimiento, ya que en los análisis previos es dónde habíamos encontrado mayores diferencias.

No encontramos en ninguno de los análisis diferencias respecto a la situación nutricional entre < y > de 2 años, ni en la situación basal ni respecto al crecimiento recuperador.

No podemos decir, por tanto, con estos datos, que los infectados por *Gi* < de 2 años tengan una peor situación nutricional respecto a los niños mayores, ni tampoco que altere el “catch-up” tras la adopción en < de 2 años en relación al grupo de niños mayores.

SITUACIÓN BASAL	Adoptados con Gi (n=120)			Adoptados sin Gi (n=116)		
	< 2 años (n=61)	> 2 años (n=59)	Valor p	< 2 años (n=56)	> 2 años (n=60)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	-0,1600 (1,0931)	-0,5185 (1,2378)	0,169	-0,3549 (1,4754)	-0,7070 (1,3453)	0,198
<b>Z score de TALLA/E</b>	-0,4947 (1,3819)	-0,7499 (1,5567)	0,437	-0,7641 (1,4140)	-1,0839 (1,2789)	0,227
<b>Z score de IMC/E</b>	0,1760 (1,5347)	0,0423 (1,4043)	0,670	-0,2033 (1,3354)	0,0346 (1,3676)	0,362
<b>Z score de P/T</b>	0,2477 (1,3953)	-0,2108 (1,3901)	0,144	-0,2231 (1,3159)	-0,3580 (1,1154)	0,591

**Tabla 61 – Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal.**

INCREMENTOS DEL Z SCORE		Adoptados con Gi (n=114)			Adoptados sin Gi (n=110)		
		< 2 años (n=59)	> 2 años (n=55)	Valor p	< 2 años (n=53)	> 2 años (n=57)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	0-6 meses	0,3070 (0,7675)	0,3927 (0,6080)	0,596	0,3356 (0,9986)	0,3822 (0,8997)	0,199
	6-12 meses	-0,2379 (0,4682)	0,4726 (0,6236)	0,001	0,0935 (0,7156)	0,2914 (0,6345)	0,149
<b>Z score de TALLA/E</b>	0-6 meses	0,3532 (1,1271)	0,1658 (0,6017)	0,366	0,4947 (1,2981)	0,2505 (0,5417)	0,198
	6-12 meses	0,3993 (1,2794)	0,4377 (0,7073)	0,011	0,2448 (1,0816)	0,3004 (0,6824)	0,236
<b>Z score de IMC/E</b>	0-6 meses	0,1865 (1,0727)	0,3273 (1,0148)	0,583	0,4025 (1,0273)	0,0217 (0,9158)	0,181
	6-12 meses	-0,2757 (0,9357)	0,1762 (0,8411)	0,127	-0,0086 (0,8149)	0,1357 (0,6285)	0,177
<b>Z score de PT</b>	0-6 meses	-0,0381 (0,7695)	0,4332 (0,9806)	0,44	0,4264 (0,8576)	-0,0028 (0,8416)	0,179
	6-12 meses	-0,0421 (0,3905)	0,0625 (0,7675)	0,639	0,0324(0,7885)	0,2082 (0,6065)	0,172

**Tabla 62 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal.**

## RESULTADOS. Estudio nutricional

Realizamos el mismo análisis entre el grupo de infectados por Gi, segmentando la muestra entre aquellos que presentan una Gi sensible o refractaria al tratamiento.

SITUACIÓN BASAL	Menores de 2 años			Mayores de 2 años		
	Sensible (n=50)	Refractaria (n=11)	Valor p	Sensible (n=41)	Refractaria (n=18)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	-1,225 (1,0967)	-0,5850 (0,7004)	0,426	-0,6331 (1,0370)	-0,3919 (1,4041)	0,423
<b>Z score de TALLA/E</b>	-0,6258 (1,2440)	-0,3525 (0,8326)	0,678	-0,9054 (1,4817)	-0,5957 (1,6283)	0,441
<b>Z score de IMC/E</b>	0,2850 (1,6377)	-0,2675 (1,3118)	0,529	-0,0506 (1,2290)	0,0386 (1,6085)	0,802
<b>Z score de PT</b>	0,2604 (1,4479)	0,4400 (1,5730)	0,822	-0,2693 (1,2593)	-0,0327 (1,7098)	0,571

**Tabla 63 - Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o resistente al tratamiento.**

INCREMENTOS DEL Z SCORE		Menores de 2 años			Mayores de 2 años		
		Sensible (n=48)	Refractaria (n=10)	Valor p	Sensible (n=40)	Refractaria (n=16)	Valor p
Z score de PESO/E	0-6 meses	0,3059 (0,6233)	0,7700 (1,4646)	0,316	0,4100 (0,63317)	0,2947 (0,5829)	0,556
	6-12 meses	-0,2792 (0,4960)	0,0100 (0,1414)	0,441	0,3138 (0,3903)	0,5867 (0,7408)	0,236
Z score de TALLA/E	0-6 meses	0,4510 (0,9841)	0,2450 (0,5162)	0,776	0,1307 (0,6895)	0,2821 (0,4114)	0,454
	6-12 meses	-0,5433 (1,3165)	0,4650 (0,6859)	0,321	0,4450 (0,7827)	0,3138 (0,5832)	0,680
Z score de IMC/E	0-6 meses	0,2124 (0,9154)	0,2124 (0,9154)	0,950	0,3445 (1,0541)	0,1143 (0,8952)	0,486
	6-12 meses	-0,2683 (1,0094)	-0,3200 (0,4101)	0,946	,0425 (0,6912)	0,2463 (0,6150)	0,488
Z score de PT	0-6 meses	0,0638 (0,7715)	-0,6767 (0,6753)	0,130	0,4450 (1,0317)	0,2325 (0,8691)	0,545
	6-12 meses	0,0000 (0,3883)	-0,2950 (0,4172)	0,343	-0,1214 (0,5881)	0,1562 (0,5098)	0,278

**Tabla 64– Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas, probablemente en relación a nuestro pequeño tamaño muestral, y tampoco encontramos en el descriptivo una tendencia que muestre diferencias en la repercusión nutricional de una infección por *Gi* refractaria al tratamiento en los menores de 2 años de edad.

#### *-Clínica:*

Nos planteamos también analizar, ya que en la literatura la corriente de opinión es defender el tratamiento sólo de los pacientes con *Gi* sintomáticos, valorar si la repercusión de la *Gi* es mayor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos o por el contrario es igual.

## RESULTADOS. Estudio nutricional

Encontramos que no existen diferencias nutricionales entre los pacientes sintomáticos ni asintomáticos, ni en la situación basal, ni al analizar los incrementos durante el seguimiento entre los 0-6 meses y los 6-12 meses, que es dónde hemos encontrado las diferencias más patentes previamente.

	SINTOMÁTICOS (n=81)	ASINTOMÁTICOS (n=39)	
SITUACION BASAL	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO	-0,3953(1,1218)	-0,4716 (1,2959)	0,762
Z score TALLA	-0,7377 (1,4377)	-0,5177 (1,6772)	0,507
Z score IMC	0,1943 (1,4565)	-0,1773(1,3130)	0,230
Z score P/T	0,0146 (1,3852)	-0,2458 (1,3014)	0,428
I Waterloo PESO	103,97 (16,97)	101,31 (20,11)	0,499
I Waterloo TALLA	97,35 (5,64)	98,05 (6,33)	0,603
I SHUKLA	101,69 (16,59)	100,09 (20,47)	0,681

Tabla 65 – Análisis de la situación nutricional basal en función a la presencia o ausencia de síntomas.

INCREMENTOS		Sintomáticos (n=79)	Asintomáticos (n=35)	
Variable	Comparación	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO/E	Basal a 6 m	0,3626 (0,6675)	0,2708 (0,5709)	0,568
	6 a 12 m	0,3243(0,6268)	0,1843 (0,7760)	0,551
Z score TALLA/E	Basal a 6 m	0,3167 (0,7850)	-0,0091 (0,8653)	0,128
	6 a 12 m	0,2074 (1,1213)	0,1123 (0,9326)	0,797
Z score IMC/E	Basal a 6 m	0,1433 (1,0922)	0,4773 (0,7511)	0,202
	6 a 12 m	0,1717 (0,8560)	-0,2423 (1,0221)	0,202
Z score P/T	Basal a 6 m	0,2439 (1,0247)	0,3800 (0,6836)	0,601
	6 a 12 m	0,290 (0,7710)	0,0285 (0,5038)	0,998

Tabla 66 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en función a la presencia o ausencia de síntomas.

## RESULTADOS FASE 4.

### ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN RÁPIDA DE ANTÍGENO DE *GIARDIA INTESTINALIS* POR INMUNOCROMATOGRAFÍA VS MICROSCOPIA.

Analizamos durante el periodo del estudio (2010-2013) 2.780 muestras fecales recogidas en la Consulta de Pediatría Tropical-Adopción Internacional según el protocolo establecido y aprobado, que corresponden a 1.519 pacientes.

La edad media de los niños es 4,82 años (DS 4,45), con distribución asimétrica (mediana 3 años, RIC 6). El 31,5% de pacientes tienen menos de 2 años, y sólo el 6,5% tienen más de 14 años. La distribución por sexos es homogénea: 50,6% niñas y 49,4% niños.

Se muestra en la *tabla 67*, los resultados del test rápido frente al análisis microscópico.

RESULTADOS PARA MICROSCOPIA				
Determinación de Ag de GI	Positivo		Negativo	
	Positivo	134	26	160
	Negativo	62	2558	2620
		196	2584	2780

**Tabla 67 – Resultados del test rápido de inmunocromatografía para detección de antígeno de *Giardia intestinalis* frente a la microscopía.**

La Sensibilidad, Especificidad y valores predictivos, así como la concordancia entre ambos test se muestran en la *tabla 68*.

Al agrupar las muestras por paciente, y considerando como infectados aquellos con al menos una muestra positiva para *Gi* en heces (usando como gold-estándar la microscopía), encontramos una **prevalencia en nuestra población de GI del 9,21% (tabla 69)**.



## RESULTADOS. Técnicas diagnósticas

Variable	Resultado en porcentaje (95% IC en porcentaje)
<b>Sensibilidad</b>	68,4 (61,9 - 74,9)
<b>Especificidad</b>	99,0 (98,6 – 99,4)
<b>VPP</b>	83,8 (78,0 – 89,5)
<b>VPN</b>	97,6 (97,1 – 98,2)
<b>Kappa</b>	0,736 (0,683-0,789)

**Tabla 68 – Análisis de los resultados obtenidos con la inmunocromatografía frente a la microscopía en las muestras estudiadas.**

Número de pacientes	Pacientes positivos para <i>Gi</i> (microscopía)	Pacientes negativos para <i>Gi</i> (microscopía)	Prevalencia encontrada	IC prevalencia
1519	140	1379	9,21%	7,75-10,68%

**Tabla 69 – Valores de validez y seguridad obtenidos al valorar el test de inmunocromatografía frente a la microscopía y concordancia entre ambas técnicas.**

## RESULTADOS FASE 5. VALORACIÓN DEL USO DE FÁRMACOS ANTIGIARDIÁSICOS EN LOS DIFERENTES NIVELES ASISTENCIALES. ENCUESTA A NIVEL NACIONAL.

---

### CARACTERÍSTICAS DE LOS ENCUESTADOS

---

Responden la encuesta 343 profesionales relacionados con la atención a niños con GI. Hemos comparado los diferentes grupos de profesionales en relación al puesto de trabajo desempeñado, ya que este aspecto lleva implícito además de la formación previa, otros factores como las condiciones de acceso a las pruebas complementarias o fármacos de uso especial, etc. (ver *figura 19* y *tabla 70*).

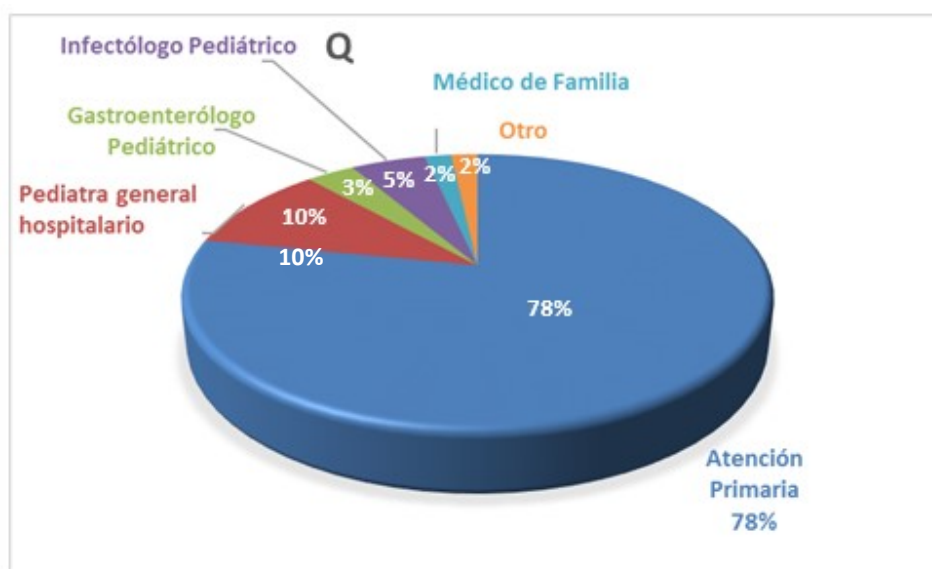


Figura 19 – Distribución de los encuestados según su formación previa.

## RESULTADOS. Encuesta sobre uso de fármacos

CARACTERÍSTICAS DE FORMACIÓN	Número	Porcentaje
Consulta de Atención Primaria	289	84,2%
Consulta de Pediatría General Hospitalaria o en Centro de especialidades	23	6,7%
Consulta de Gastroenterología o Nutrición	8	2,3%
Consulta de Infectología Pediátrica	12	3,5%
Unidad de Pediatría Tropical	2	0,6%
Otro	9	2,6%

**Tabla 70 – Puesto de trabajo desempeñado por los participantes en el momento de la encuesta.**

La encuesta se ha realizado en toda la geografía nacional, con participación de todas las Comunidades Autónomas con la siguiente distribución:

COMUNIDAD AUTÓNOMA	N	%	COMUNIDAD AUTÓNOMA	N	%
Comunidad de Madrid	82	23,5	Murcia, Región de	13	3,8
Comunitat Valenciana	43	12,5	Cataluña	9	2,6
País Vasco	38	11	Rioja, La	8	2,3
Castilla y León	31	9,0	Castilla – La Mancha	7	2,0
Canarias	24	7	Extremadura	7	2,0
Aragón	20	5,8	Cantabria	4	1,2
Galicia	19	5,5	Asturias, Principado de	4	1,2
Navarra, Comunidad Foral de	16	4,7	Baleares, Illes	2	0,6
Andalucía	16	4,7			
<b>TOTAL</b>			<b>343</b>	<b>100</b>	

**Tabla 71 – Distribución geográfica de los profesionales participantes en la encuesta.**

## DIAGNÓSTICO

### Actitud ante la sospecha clínica de giardiasis intestinal

La actitud más frecuente frente a sospecha clínica de GI es tratar sólo si se confirma la infección en heces (89,5%; n=308), aunque la mitad de los profesionales (un 43,9%; n=151) sólo recogen una única serie de heces y si el resultado es negativo, a pesar de la sospecha clínica, no insisten en la búsqueda; la otra

mitad (un 45,6%; n=157) buscan de forma intensiva con varias series de heces la confirmación microbiológica de la *Gi*.

En contraposición, un 10,1% (n=35) de los profesionales tratan de forma empírica la sospecha de *Gi*; No encontramos diferencias significativas entre las diferentes actitudes diagnósticas y el puesto de trabajo desempeñado ( $p=0.467$ ).

ACTITUD FRENTE A SOSPECHA CLÍNICA DE GIARDIASIS INTESTINAL	Frecuencia	Porcentaje
Recogida de una serie de heces y tratamiento sólo en caso de resultado positivo, sin repetir estudio de heces.	151	43,9%
Recogida intensiva de varias series de heces, tratamiento sólo en caso de resultado positivo.	157	45,6%
Tratamiento empírico tras recogida previa de muestra de heces (tratamiento independiente del resultado).	28	8,1%
Tratamiento empírico sin buscar confirmación microbiológica.	7	2,0%
<b>TOTAL</b>	<b>343</b>	<b>100,0%</b>

**Tabla 72 - Actitud de los profesionales ante la sospecha clínica de giardiasis intestinal.**

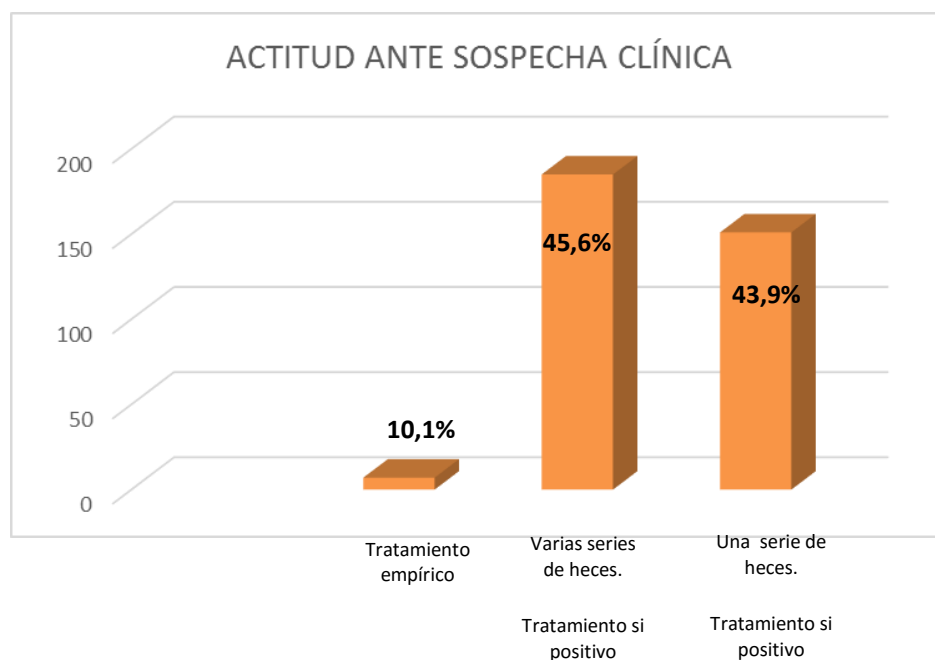


Figura 20 – Actitud de los profesionales ante sospecha clínica de giardiasis intestinal.

## Métodos diagnósticos disponibles

En la *tabla 73* se recogen las pruebas disponibles referidas por los encuestados. Por filas se recogen las diferentes combinaciones de pruebas para cada profesional y por columnas el total de encuestados que disponen de cada técnica diagnóstica.

COMBINACIONES DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DISPONIBLES				Nº DE PROFESIONALES QUE DISPONEN DE CADA COMBINACIÓN:
Microbiología				302 (87,8%)
Microbiología + Test rápido				23 (6,7%)
Microbiología + PCR				4 (1,2%)
Microbiología + Test rápido + PCR				3 (0,9%)
PCR				1(0,3%)
Test rápido				6 (1,7%)
Nº DE PROFESIONALES QUE DISPONEN DE CADA TÉCNICA:	MICROBIOLOGÍA	TEST RÁPIDO	PCR	
	332 (96,5%)	32 (9,3%)	8 (2,3%)	343

Tabla 73 – Técnicas diagnósticas disponibles de los profesionales para el diagnóstico de *Giardia intestinalis*.

Observamos que la técnica más accesible es la microscopía (disponible para el 96,5% de profesionales, siendo la única técnica disponible para el 87,8% de éstos). Los test rápidos de detección de Ag están accesibles para la práctica clínica habitual por el 9,3% de profesionales (única técnica diagnóstica para el 1,7% de encuestados). La PCR está limitada a centros de referencia, estando disponible sólo para el 2,3% de los profesionales. Sólo 3 encuestados (0,009%) disponen en su centro de las tres técnicas diagnósticas.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO

### Fármaco de primera línea utilizado como tratamiento empírico

Cuando se explora cuál es el fármaco elegido para **tratamiento empírico** ante la sospecha de GI sin confirmación microbiológica, los profesionales predominantemente consideran el metronidazol como fármaco de elección en 77,9% (n= 268). Un 2,9% (n=10) seleccionan en primer lugar tinidazol; el 2,6% mebendazol (n=9) y un 1,5% (n=5) usan otros fármacos; de éstos, sólo uno usa albendazol, los otros 4 no especifican qué fármaco utilizan.

	TOTAL	Atención primaria	Gastroenterología	Infectología pediátrica	Pediatría hospitalaria	Pediatría tropical	Otro	P
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Metronidazol</b>	<b>268 (77,9)</b>	222 (76,8)	8 (100,0)	12 (100,0)	16 (69,6)	2 (100,0)	8 (88,9)	0,252
<b>Tinidazol</b>	<b>10 (2,9)</b>	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Mebendazol</b>	<b>9 (2,6)</b>	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Otro</b>	<b>5 (1,5)</b>	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>TOTAL</b>	<b>290</b>							

Tabla 74. Fármaco utilizado por los profesionales para tratamiento empírico según puesto de trabajo.

## TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

### Fármacos de primera línea utilizados en caso de confirmación microbiológica

Existe casi unanimidad entre los profesionales considerar el metronidazol como principal fármaco de primera línea para la GI confirmada microbiológicamente, empleándolo el 92,7% de los profesionales encuestados. El 4,4% utilizan tinidazol como fármaco de primera línea, el 2,3% mebendazol y el 0,3% albendazol. Cuando se les permite elegir entre todos los fármacos que utilizan alguna vez como tratamiento de primera línea; el 19,5% (n=67) usan varios fármacos de primera línea, estos porcentajes aumentan hasta el 96,5% para el metronidazol y el 16,8% para el tinidazol.

	TOTAL	Atención primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	P
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Metronidazol	319 (92,7%)	284 (98,3)	8 (100,0)	12 (100,0)	19 (82,6)	2 (100,0)	8 (88,9)	0,009*
Tinidazol	15 (4,4%)	47 (16,3)	1 (12,5)	4 (33,3)	3 (13,0)	1 (50,0)	1 (11,1)	0,399
Mebendazol	8 (2,3%)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,108
Albendazol	1 (0,3%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,157

**Tabla 75 – Tratamientos de primera línea utilizados por los profesionales en caso de confirmación microbiológica de *Giardia intestinalis*.**

\*Metronidazol: Significación a expensas de uso por: Atención Primaria-Pediatras generales hospitalarios (0,002); \*\* Significación AP frente a especialistas: p=0,022 para metronidazol, sin relación estadística para el resto de los fármacos.

FARMACO PRINCIPAL DE 1ª LÍNEA	Nº profesionales	OTRO TTO DE 1ª LÍNEA
Tinidazol	43	Metronidazol
Metronidazol	13	Tinidazol o albendazol
Mebendazol	4	Metronidazol
Nitazoxanida	2	Tinidazol o metronidazol
Paramomicina	1	Metronidazol

**Tabla 76. Otros tratamientos utilizados de primera línea por los profesionales para infección por *Giardia intestinalis*.**

Al analizar por grupos profesionales, encontramos que casi todos usan metronidazol como fármaco de 1ª línea, entre el 98,3-100%. Sin embargo los Pediatras generales Hospitalarios, lo usan sólo el 82,6% y utilizan mebendazol como fármaco de 1ª línea hasta en un 13% ( $p=0,002$ ).

El uso de tinidazol como fármaco de primera línea se emplea entre 13-50%; siendo más utilizado por infectólogos y tropicalistas, sin asociación significativa entre grupos. No se utilizan como fármacos de 1ª línea el albendazol, quinacrina, paramomicina o nitazoxanida.

## Adecuación de las dosis administradas

Se comparan las dosis administradas por los profesionales de los fármacos tanto para tratamiento empírico como tras confirmación diagnóstica, valorando si usan dosis correctas según Guías de Práctica Clínica (acorde con fichas técnicas farmacológicas de FDA, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (Pediamecum), según se recogen en las *tablas 7 y 8* de la Introducción<sup>124-127</sup>.

En todos los grupos profesionales las dosis administradas se adecuan a las guías en el 80-100% de las respuestas, excepto en el grupo de Pediatras generales hospitalarios donde sólo adecúan las dosis a lo recomendado el 56,5% de éstas, con diferencia estadísticamente significativa. El 15,7% no contestan a la pregunta.

ADECUACIÓN DE DOSIS REFERIDAS								
DOSIS	TOTAL	Atención primaria	Gastroenterología Pedriátrica	Infectología Pedriátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	p
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
CORRECTA	271(79)	232 (79,9)	6 (75)	12 (100,0)	13 (56,5)	1 (50,0)	7 (77,8)	0,034*
INCORRECTA	18(5,2)	13 (4,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	

**Tabla 77. Adecuación de dosis en el tratamiento anti-giardiasis. Análisis por puesto de trabajo.**

\*Significación a expensas de: Atención Primaria-Pediatría Hospitalaria (0,011); Infectología-Pediatras generales hospitalarios (0,042). \*\*Porcentajes calculados sobre el total de profesionales de cada especialidad.



## RESULTADOS. Encuesta sobre uso de fármacos

Analizamos también la adecuación de las dosis referidas por cada fármaco, como se detalla a continuación, encontrando una diferencia muy significativa al aplicar la prueba exacta de Fisher ( $p=0,001$ ) entre el uso de los diferentes fármacos.

DOSIS					
Fármaco	Total	Dosis correcta	Dosis incorrecta	No consta	p
Metronidazol	265	214 (80,7%)	10 (3,8%)	41 (15,7%)	0,001
Tinidazol	10	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mebendazol	9	2 (22%)	5 (56%)	2 (22%)	
Otro	5	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	

**Tabla 78 – Adecuación de dosis usadas por los profesionales para el tratamiento anti-giardíasis. Análisis por fármaco.**

### *Metronidazol:*

El 81,2% de los entrevistados refieren administrar dosis correctas de metronidazol ( $n=259$ ), y sólo el 0,04% ( $n=13$ ) refieren una dosis incorrecta. El 14,7% ( $n=47$ ) no especifican la dosis, aclarando en la mayoría de los casos que sería consultada en textos de referencia. Hemos considerado dosis correcta tanto el metronidazol a dosis clásicas como a dosis altas.

#### *- Pautas de metronidazol*

Un 21,2% de los encuestados utilizan metronidazol a dosis altas como primera opción. Encontramos que el porcentaje de empleo de dosis altas de metronidazol en todos los grupos profesionales es muy similar: 25% de gastroenterólogos, 26,1% de pediatras generales hospitalarios, 14,3% de infectólogos y tropicalistas, 19% de médicos de AP, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,238$ ).

Sólo el 3,8% de los profesionales que usan metronidazol refieren repetir sistemáticamente dos ciclos, todos ellos empleando las dosis clásicas de metronidazol.

DOSIS DE METRONIDAZOL						
	TOTALES	Infectología Pediátrica y Pediatria Tropical	Gastroente- rología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Atención Primaria	
<b>Metronidazol a dosis correctas*</b>	256 (96,6%)	100%	100%	78,9%	81,02%	P=0,238
<b>Altas dosis de entrada**</b>	21,2%	14,2%	25,0%	26,1%	19,0%	
<b>Dos ciclos sistemática-mente**</b>	3,8%	0%	12,5%	6,7%	3,6%	

**Tabla 79. Análisis del uso de diferentes pautas de metronidazol por los profesionales.**

\* Porcentajes sobre los profesionales de cada grupo que especifican la dosis de metronidazol. \*\* Porcentajes calculados sobre el total de cada grupo profesional.

### *Mebendazol:*

Todos los profesionales utilizan mebendazol, lo hacen a dosis insuficientes; de 100 mg en dosis única o 100 mg cada 12 horas 3 días. Estas dosis son correctas para el tratamiento de oxiuriasis en el primer caso y trichiuriasis, ascariasis y anquilostomiasis en el segundo. La mayoría de las guías clínicas no reconocen al mebendazol como tratamiento anti-giardiasis ya que es un antihelmíntico y no un antiprotozoario<sup>125,127</sup> las que lo hacen<sup>77</sup> recomiendan dosis de 200 mg 3 veces al día durante 5-7 días, por lo que pautas con dosis inferiores a éstas deben considerarse insuficientes.

### *Tinidazol:*

Todos los médicos que utilizan tinidazol como fármaco de primera línea indican una dosis correcta según las guías (50 mg/kg/día en dosis única).

### *Albendazol:*

Solo un profesional utiliza albendazol, a una dosis correcta de 500 mg/día cada 24 horas durante 5 días.

## INDICACIONES DE TRATAMIENTO

### Selección de pacientes a tratar

Hasta el momento, las indicaciones reconocidas en las publicaciones para el tratamiento de la GI son pacientes sintomáticos, personas con factores de riesgo (inmunodeficientes: especialmente hipogammaglobulinemia y VIH; embarazadas; niños pequeños) o convivientes de personas con los mismos factores de riesgo. Además algunos autores reconocen también como indicación de tratamiento los viajeros que vienen de zonas de alta endemicidad de *Gi* o cuando existen varios casos dentro de la misma familia, sin factores de riesgo<sup>10,77</sup>. Hasta el momento no se reconoce la opción de tratar a todos los pacientes diagnosticados de GI fuera de estas indicaciones.

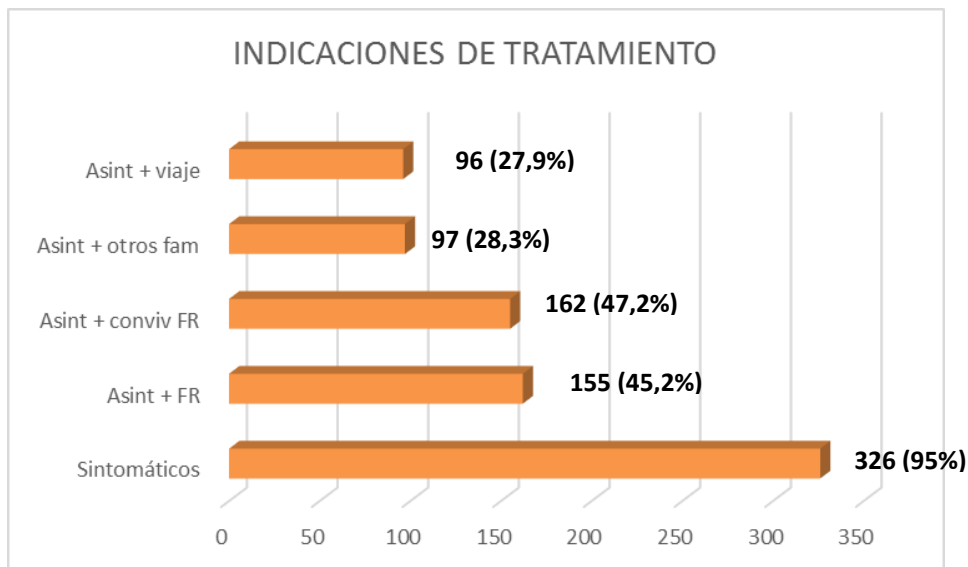
Solicitamos a los médicos encuestados que eligiesen todas las opciones correctas entre las 5 indicaciones admitidas en la literatura para tratamiento de la GI. La *tabla 80* recoge las respuestas seleccionadas por los encuestados para cada una de las indicaciones.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO								
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	p
<b>Sintomáticos</b>	326(95,0)	278 (96,2)	8 (100,0)	12 (100,0)	18 (78,3)	2 (100,0)	8 (88,9)	<b>0,025*</b>
<b>Convivientes de personas con Factores de Riesgo</b>	155 (45,2)	126 (46,7)	3 (37,5)	8 (83,3)	11 (56,5)	2 (100,0)	5 (55,6)	0,081
<b>Personas con Factores de Riesgo</b>	162 (47,2)	121 (40,1)	4 (50,0)	12 (100)	13 (59,8)	2 (100,0)	5 (55,6)	<b>0,003**</b>
<b>Varios casos familiares</b>	97 (28,3)	76 (26,3)	2 (25,0)	6 (50,0)	7 (30,4)	1 (50,0)	5 (55,6)	0,451
<b>Tras viaje a zona endémica</b>	96 (27,9)	81 (28,0)	2 (25,0)	5 (41,7)	5 (21,7)	2 (100,0)	1 (11,1)	0,207
<b>Total: 343 (100%)</b>								

**Tabla 80. Indicaciones de tratamiento. Análisis global y por puesto de trabajo.**

\* Asociación significativa en el análisis 2 a 2 por grupos profesionales: AP-Pediatras generales hospitalarios (0,004); Comparación AP-especialistas (0=0,049) \*\*Asociación significativa en el análisis 2 a 2 por grupos profesionales: AP- Infectología (<0,001); Infectología-Pediatras generales hospitalarios (0,013). Comparación AP-especialistas (p=0,009).

\*FR: factores de riesgo, especificados en la encuesta como hipogammaglobulinemia, embarazadas o niños pequeños. Los mismos factores de riesgo son los considerados para los convivientes.



**Figura 21. Indicaciones de tratamiento por los médicos encuestados.**

El 95,0% de los encuestados tratan a los pacientes sintomáticos. El 47,2% de profesionales tratan pacientes con los factores de riesgo descritos y el 45,2% tratan a pacientes con convivientes con factores de riesgo. Menos reconocidas entre los profesionales son las otras dos indicaciones terapéuticas: la presencia de varios casos familiares (28,3%) y los pacientes que vienen /regresan de un viaje a zona endémica (27,9%).

Sólo 50 encuestados (14,3%) reconocen tratar en las 5 indicaciones referidas. Un 36,7% de los encuestados sólo tratan pacientes sintomáticos, sin plantearse el tratamiento de ningún paciente asintomático.

Aun considerando como indicaciones más discutidas el tratamiento de pacientes que presentan el antecedente de viaje o la presencia de casos familiares, sólo 130 encuestados (37,9%) elige tratar por las 3 indicaciones restantes (pacientes sintomáticos, asintomáticos con factores de riesgo o convivientes de pacientes con estos factores de riesgo).

RESULTADOS. Encuesta sobre uso de fármacos

INDICACIONES DE TRATAMIENTO*					N	%	
SINT					126	36,7%	
SINT	FR	CONV	FAM	EXTR	50	14,6%	130 (37,9%)
SINT	FR	CONV			42	12,2%	
SINT	FR	CONV		EXTR	21	6,1%	
SINT	FR	CONV	FAM		17	4,9%	
SINT	FR				17	4,9%	
SINT		CONV			16	4,6%	
SINT				EXTR	12	3,5%	
SINT			FAM		9	2,6%	
	FR				6	1,7%	
SINT		CONV	FAM		5	1,4%	
			FAM		4	1,2%	
SINT	FR			EXTR	3	0,9%	
SINT	FR		FAM	EXTR	3	0,9%	
		CONV			3	0,9%	
SINT		CONV		EXTR	2	0,6%	
SINT			FAM	EXTR	2	0,6%	
	FR	CONV			2	0,6%	
	FR	CONV	FAM	EXTR	1	0,3%	
				EXTR	1	0,3%	
SINT		CONV	FAM	EXTR	1	0,3%	

**Tabla 81. Diferentes combinaciones de indicaciones de tratamiento de *Giardia intestinalis* seleccionadas por los profesionales.**

\*Indicaciones de tratamiento: SINT: pacientes sintomáticos. FR: pacientes con factores de riesgo. CONV: pacientes convivientes de familiares con factores de riesgo. FAM: varios casos familiares. EXTR: viaje al extranjero a zona endémica.

Entre profesionales, la mayoría tratan a todos los pacientes sintomáticos (96,2-100%) excepto los Pediatras generales hospitalarios, que dejan sin tratar al 21,7% de los pacientes sintomáticos ( $p=0,025$ ).

Todos los infectólogos y tropicalistas tratan a los pacientes con factores de riesgo (100%) comparados con los otros grupos de profesionales (40,1-59,8%) ( $p=0,003$ ). Los pediatras de AP tratan menos a los pacientes con factores de riesgo que el resto de especialistas ( $p=0,009$ ).

## SEGUIMIENTO POR LOS PROFESIONALES TRAS EL TRATAMIENTO DE LA GIARDIASIS

### Estudios después del primer ciclo de tratamiento

Después del 1º ciclo de tratamiento, el 43,9% (n=151) de los entrevistados buscan parásitos en heces sistemáticamente, y el 49,1% (n=169) sólo si persisten los síntomas. El 6,4% (n=22) no realiza búsqueda de parásitos en heces en ningún caso.

Existe un predominio de comprobación sistemática después del tratamiento en infectólogos y tropicalistas: 75% y 100% respectivamente, comparados con el resto de los grupos de profesionales (34,8-50%).

ACTITUD DESPUÉS DEL PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO								
TOTAL		Atención Primaria	Gastroente- rología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Búsqueda con síntomas	169 (49,1)	146 (50,5)	4 (50,0)	3 (25,0)	13 (56,5)	0 (0,0)	3 (33,3)	0,502
Búsqueda sistemática	151 (43,9)	122 (42,2)	4 (50,0)	9 (75,0)	8 (34,8)	2 (100,0)	6 (66,7)	
No búsqueda parásitos	22(6,4)	20 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabla 82 – Estudio microbiológico realizado por los profesionales tras el primer ciclo de tratamiento.

### Seguimiento en Consulta después del tratamiento de la giardiasis intestinal

El 75,6% (n=260) de los profesionales siguen al paciente en consulta después del tratamiento de la GI, mientras que el 24,1% (n=83) no realiza ningún tipo de seguimiento a estos niños.

## RESULTADOS. Encuesta sobre uso de fármacos

SEGUIMIENTO EN CONSULTA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO								
	TOTAL	Atención primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
No	83 (24,1)	74 (25,6)	1 (12,5)	2 (16,7)	5 (21,7)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,905
Sí	260 (75,6)	215 (74,4)	7 (87,5)	10 (83,3)	18 (78,3)	2 (100,0)	8 (88,9)	

Tabla 83 – Seguimiento en consulta después del primer ciclo de tratamiento.

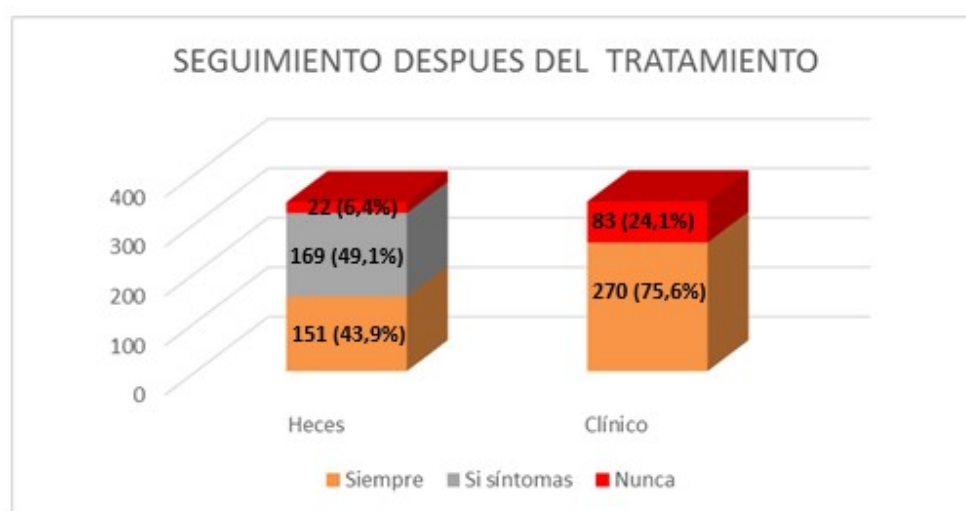


Figura 22. Seguimiento clínico y microbiológico tras el tratamiento.

## TRATAMIENTO EN CASO DE FRACASOS TERAPEÚTICOS

Analizando cuál es la actitud del profesional ante un fracaso terapéutico, el 32,3% (n=111) refieren realizar un 2º ciclo del mismo fármaco utilizando las mismas dosis, mientras que el 21,5% (n=74) refieren utilizar el mismo fármaco a dosis mayores. El 37,5% (n=129) recurre a un nuevo fármaco de entrada (ver *tabla 84*).

	ACTITUD FRENTE AL FRACASO TERAPEÚTICO							p
	TOTAL N(%)	Atención Primaria N(%)	Gastroente- rología Pediátrica N(%)	Infectología Pediátrica N(%)	Pediatras generales hospitalarios N(%)	Pediatría Tropical N(%)	Otro N(%)	
2º ciclo a mayores dosis	74 (21,6%)	57 (19,7)	0 (0,0)	7 (58,3)	6 (26,1)	1 (50,0)	3 (33,3)	0.128
2º ciclo a las mismas dosis	111 (32,3%)	99 (34,3)	2 (25,0)	2 (16,7)	6 (26,1)	0 (0,0)	2 (22,2)	
Otro fármaco	129 (37,6%)	107 (37,0)	6 (75,0)	3 (25,0)	10 (43,5)	1 (50,0)	2 (22,2)	

**Tabla 84. Actitud terapéutica de los profesionales ante un fracaso terapéutico.**

Cuando se consulta por cuál es el fármaco usado MÁS FRECUENTEMENTE como fármaco de 2º línea, tinidazol es el fármaco más utilizado, seguido de mebendazol, metronidazol y paramomicina. Todos los demás fármacos de segunda línea son empleados en menos de un 3% de los casos (*tabla 85*). El 33,7% de los encuestados (n=116) no refieren usar ningún fármaco alternativo.

FÁRMACO DE SEGUNDA LÍNEA MÁS USADO		
FÁRMACO	Frecuencia	Porcentaje
Tinidazol	123	35,8%
Mebendazol	37	10,8%
Metronidazol	26	7,6%
Paromomicina	11	3,2%
Albendazol	9	2,6%
Nitazoxanida	7	2,0%
Quinacrina	7	2,0%
Pamoato de Pirantel	5	1,5%
Secnidazol	2	0,6%
Tiabendazol	1	0,3%

**Tabla 85. Fármacos de segunda línea utilizados por los profesionales con mayor frecuencia.**



## CONOCIMIENTO Y ACCESO A FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

### Conocimiento de los médicos encuestados sobre los diferentes fármacos de segunda línea

Para valorar el conocimiento general de los profesionales de los fármacos anti-giardíasis de 1ª y 2ª línea, preguntamos en nuestra encuesta, cuál de la lista de fármacos han utilizado ALGUNA VEZ y se detallan los porcentajes.

	FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA USADOS ALGUNA VEZ							p
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Metronidazol</b>	320(97,0)	273 (93,8)	8 (100,0)	12 (100,0)	18 (78,3)	2 (100,0)	7 (77,8)	0,051
<b>Tinidazol</b>	104(31,5)	83 (29,1)	5 (62,5)	6 (50,0)	6 (26,1)	2 (100,0)	2 (22,2)	<b>0,049*</b>
<b>Mebendazol</b>	53(16,0)	44 (15,2)	0 (0,0)	1 (8,3)	7 (30,4)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,359
<b>Pamoato de Pirantel</b>	20(6,0)	18 (6,2)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,950
<b>Albendazol</b>	18(5,4)	11 (3,8)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (11,1)	<b>0,007*</b>
<b>Paramomicina</b>	14(4,2)	10 (3,5)	1 (12,5)	1 (8,3)	1 (4,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,064
<b>Nitazoxanida</b>	10(3,0)	2 (0,7)	1 (12,5)	3 (25,0)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (11,1)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Tiabendazol</b>	6(1,8)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,645
<b>Quinacrina</b>	4(1,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Secnidazol</b>	3(0,9)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,112
<b>Furazolidona</b>	2(0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	<b>0,003*</b>
<b>Niclosanida</b>	1(0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,090

**Tabla 86 – Fármacos de segunda línea usados alguna vez por los profesionales. Análisis global y por puesto de trabajo.**

\*Significación a expensas de (análisis 2 a 2 por grupos profesionales y AP-especialidades): **Tinidazol**: Atención Primaria(AP)-Gastroenterología (0,055). **Albendazol**: AP –Infectología (0,014). AP-especialidades (0,017) **Nitazoxanida**: AP-Infectología (<0,001); AP-Pediatras generales hospitalarios (0,029); AP-Pediatría Tropical (0,021). AP-especialidades (<0,001) **Quinacrina**: AP-Pediatría Tropical (<0,001); Gastroenterología-Pediatría Tropical (0,022); Infectología-Pediatría Tropical (0,011); Pediatras generales hospitalarios-Pediatría Tropical (0,003). AP-especialidades 0,049. **Furazolidona**: AP-Pediatría Tropical (0,007). AP-especialidades (0,018).

Entre los datos recogidos destaca que el 97% de los profesionales han utilizado metronidazol alguna vez y el 31,5% tinidazol. Los principales fármacos de segunda línea han sido utilizados alguna vez por un porcentaje muy bajo de profesionales (albendazol 5,4%, nitazoxanida 3,0%, quinacrina 1,2%).

En el análisis por grupos profesionales, destaca que los fármacos alternativos al metronidazol han sido utilizados alguna vez principalmente por especialistas (infectólogos y tropicalistas en el caso del albendazol, nitazoxanida y quinacrina; gastroenterólogos y tropicalistas en el caso del tinidazol), siendo el uso de estos fármacos en el resto de los grupos llamativamente más bajo, con diferencias estadísticamente significativas.

### **Efectos adversos encontrados por los profesionales con fármacos de segunda línea**

Sólo 24 de los encuestados (6,9%) refieren haber constatado efectos adversos con el uso de fármacos antiparasitarios. Las características de los efectos adversos han sido descritas libremente por los encuestados, así como su gravedad y si ha precisado o no suspender el tratamiento, como se resume en la *tabla 87*.

## RESULTADOS. Encuesta sobre uso de fármacos

FÁRMACO	Efecto Adverso	Gravedad	N*	Suspensión del tratamiento
Metronidazol	Náusea o vómitos	Leve	8	No
	Diplopia	No consta	1	No consta
	Diarrea	Leve	1	No
	Sabor amargo o metálico	Leve	2	No
	Orinas oscuras	Leve	1	No
	Cefalea	Leve	1	No
	Dificultad para tomar y pautar dosis bajas	Leve	1	No
	Dolor abdominal	Leve	7	No
	Dolor abdominal	Leve	1	Sí
	Inapetencia	Leve	1	No
	Elevación de transaminasas	Leve	1	No
Mebendazol	Diarrea	Leve	2	No
	Dolor gástrico	Leve	2	Sí
	Inapetencia	Leve	1	No
Tinidazol	Sabor amargo o metálico	Leve	1	No
	Náuseas	Leve	1	No
	Cefalea	Leve	1	No
	Orinas oscuras	Leve	1	No

**Tabla 87. Efectos adversos encontrados de los fármacos anti-giardíacos.**

\*Datos recogidos en relación al número de profesionales que responden haberlo objetivado en sus pacientes, no respecto al número de pacientes por cada profesional. Si un profesional refiere varios efectos adversos para un solo fármaco, se han detallado por separado.

## Acceso a los fármacos a través de Medicamentos Extranjeros

El 94,1% de los encuestados nunca han solicitado fármacos a Medicamentos Extranjeros (n=317), sólo un 5,9%(n=20) lo han hecho alguna vez: fundamentalmente infectólogos (33,3%) y tropicalistas (100%) ( $p<0,001$ ). Esto se confirma también al analizar el uso en AP (3,9% lo han usado) frente al resto de especialidades (20% del conjunto lo han usado) ( $p<0,001$ ).

SOLICITUD DE FÁRMACOS POR MEDICAMENTOS EXTRANJEROS								
TOTAL		Atención Primaria	Gastroente- rología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	p
No		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	<0,001**
		272 (96,1)	7 (87,5)	8 (66,7)	21 (91,3)	0 (0,0)	9 (100,0)	
	Sí	11 (3,9)	1 (12,5)	4 (33,3)	2 (8,7)	2 (100,0)	0(0,0)	

**Tabla 88. Uso de Medicamentos Extranjeros por los profesionales por puesto de trabajo.**

\* Significación a expensas de (análisis 2 a 2): AP-Infectología (0,002); AP-Pediatría Tropical (0,002); Pediatras generales hospitalarios-Pediatría Tropical (0,020). AP-especialidades ( $p<0,001$ ).

## DISCUSIÓN

---



## DISCUSIÓN

---

### Prevalencia de la enfermedad

La prevalencia de GI en población pediátrica es variable según la zona geográfica, si bien está presente en todas las áreas del mundo<sup>9</sup>. Se considera que infecta al 2% de adultos, y al 6-8% de niños en países desarrollados y 33% en países en vías de desarrollo, según el CDC<sup>137</sup>. En zonas endémicas la prevalencia de GI, puede alcanzar el 50%: 43,7% en Guatemala<sup>138</sup>, 23,5% en India<sup>139</sup>; mientras que en Europa y América norte la prevalencia es <1%; un ejemplo Chakarova-Bulgaria <1%<sup>11</sup>. En España Cardona encuentra prevalencias en niños de 1,5 a 5,3%<sup>12</sup>, con tasas de contaminación del agua con quistes GI hasta 92,3% de muestras de agua de río y en el 26,8% de aguas tratadas por municipios<sup>23</sup>.

Nuestro estudio incluye menores inmigrantes o adoptados de diversidad de áreas geográficas, pero generalmente originarios de zonas tropicales endémicas para parasitosis y 88% previamente institucionalizados; a su llegada a España e independientemente de la sintomatología, **encontramos en nuestra muestra de 1.519 pacientes una prevalencia global de GI del 9,21%**. Otros trabajos que agrupan pacientes de todas partes del mundo, como consultas del Viajero o de Medicina Tropical, aunque en pacientes adultos y con menor tamaño muestra, encuentran prevalencias similares<sup>140</sup>. La mayoría de las publicaciones disponibles valoran a pacientes seleccionados con GI o con síntomas de diarrea, o son estudios que se refieren a la prevalencia en un área geográfica concreta. Ekdahl publicó en el año 2005 las estadísticas obtenidas del registro nacional sueco, donde encontraba entre los años 1997-2003 una prevalencia de 5,3/100.000 viajeros (las mayores tasas fueron 628/100.000 en viajeros procedentes de India, 358/100.000 en procedentes de África oriental y 169/100.000 en procedentes de África Occidental). En inmigrantes y refugiados fue de 1180/100.000 y en adopciones internacionales de 8100/100.000, sin disponerse de datos clínicos u otras características de estos pacientes<sup>7</sup>.

Este estudio, según nuestro conocimiento, es el de mayor tamaño muestral disponible hasta el momento que establece la prevalencia de esta enfermedad en un tipo de población infantil geográficamente mixta, y que ha realizado un registro sistemático de todos los pacientes respecto

## Discusión

a la presencia o ausencia de GI. Por otro lado es el de mayor tamaño muestral que analiza no sólo la prevalencia de la enfermedad, sino también sus características clínicas y especialmente la respuesta terapéutica. Otros estudios pediátricos que incluyen muestras de gran tamaño realizados en EEUU (Staat y Saiman, 1042 y 461 niños adoptados respectivamente), encuentran prevalencias de GI superior, en torno al 19%, probablemente en relación a que reciben mayor porcentaje de adoptados asiáticos (China y Corea del Sur) con mayores endemias poblacionales, si bien estos estudios analizan la patología general de las adopciones y no están diseñados para estudiar la giardiasis, por lo que no especifican la prevalencia por países de la GI ni otras características de dicha infección<sup>141-142</sup>.

Consideramos que el registro sistemático realizado durante los 3 años en la fase prospectiva de todas las muestras de heces recogidas y sus resultados; en el contexto del manejo clínico del adoptado internacionalmente o el inmigrante reciente, y con independencia de la presencia de síntomas, sospecha de GI, etc., nos ofrece una oportunidad única para establecer la prevalencia de la enfermedad en una muestra de esas características. Por ello consideramos que nuestra serie es la muestra más equiparable al conjunto de toda la población de adoptados o inmigrantes recientes recibidos en nuestro país, y que nos permite, indirectamente, extrapolar conclusiones al estudio inicial de la población inmigrante infantil a nuestro medio, con algunas limitaciones.

Tendríamos así que considerar que el patrón de adopción es variable en el tiempo según se faciliten o dificulten las condiciones de adopción en los diferentes países<sup>143</sup>; el patrón de inmigración puede ser también bastante variable según la zona geográfica, ya que los inmigrantes suelen realizar agrupación por origen en diferentes áreas de España. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones que exigirán adaptaciones locales, es la mejor aproximación disponible al conjunto de la población inmigrante recibida en las consultas de Pediatría de Atención Primaria o de Medicina Tropical o Viajero. Además de darnos una valiosa información sobre la incidencia esperada de la enfermedad y la necesidad de buscar o no la enfermedad en estos menores, es especialmente importante ya que la prevalencia, como veremos más adelante, condiciona la interpretación de la utilidad de los test diagnósticos en la población.

## Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con giardiasis intestinal.

### *Características epidemiológicas*

La giardiasis es una infección de distribución mundial y prevalente en menores institucionalizados, la situación habitual de nuestros pacientes. Al analizar la **distribución por países** de los niños de nuestro estudio encontramos una gran dispersión geográfica, con pacientes provenientes de países de todos los continentes, que se ajusta bien al patrón espontáneo de adopción de cada periodo estudiado<sup>143,144</sup>.

El **rango etario** de los menores que analizamos, abarca toda la edad infantil, desde la época de lactante pequeño hasta la adolescencia. Consideramos por tanto que la amplia muestra poblacional pediátrica que incluye todos grupos etarios, así como el origen plurigeográfico y multirracial de los pacientes, ofrece una oportunidad única para estudiar las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad. La mayor aportación de este estudio, sin embargo, es el análisis de la utilidad de las pruebas diagnósticas y los tratamientos de esta infección en los niños, con muy escasa información disponible en la literatura, especialmente en lo relativo a los fracasos terapéuticos a la terapia estándar y a los tratamientos de segunda línea.

Se ha referido un predominio del **sexo** masculino en los casos de pacientes infectados por GI en la comunidad tanto en países en vías de desarrollo; Keiser en Costa de Marfil, Yadav en India<sup>21,145</sup>; como en países desarrollados Yoder y Beach en EEUU, Greig en Canadá<sup>146-147</sup>. En Cuba Escobedo detectó un mayor número de varones entre los ingresados hospitalarios por GI severa<sup>148</sup>. En otros estudios, sin embargo, no se ha encontrado esta diferencia de género<sup>149</sup>. Parece que tales diferencias podrían estar más en relación a la exposición a *Gi*, debido a las diferencias de comportamiento y recreativas entre sexos o bien en relación a diferencias asociadas a la susceptibilidad post-exposición; ya que se ha postulado que las hormonas pueden regular la respuesta inmune frente a infecciones, si bien son necesarios más estudios para poder establecer esta relación<sup>150</sup>. En nuestro trabajo de menores en su mayoría institucionalizados, no hemos observado diferencias significativas en cuanto al sexo ni en los casos de GI en general, ni en cuanto a la probabilidad de presentar un fracaso terapéutico a los tratamientos habituales.



### *Manifestaciones clínicas*

Los trabajos publicados refieren aproximadamente que 2/3 de pacientes infectados por GI están asintomáticos<sup>33</sup>. En nuestra serie encontramos que algo mas de la mitad (56%) de los niños con GI en la fase retrospectiva del estudio, no referían síntomas de forma espontánea ni siquiera en la anamnesis dirigida. En la fase prospectiva, el porcentaje de pacientes asintomáticos encontrados es sólo 1/3, probablemente en relación a un mayor rigor de la anamnesis, aunque no obstante aún bastante elevado. Estos resultados son respaldados por el trabajo de Staat en pacientes adoptados, en el que constata que la presencia de síntomas gastrointestinales en estos menores no asegura la infección por parásitos, por lo que recomienda estudio de rutina a todos los menores adoptados a su llegada<sup>141</sup>.

Los síntomas encontrados en nuestra serie, son los clásicamente descritos para la GI<sup>148,151</sup>, siendo la diarrea o alteraciones de las características de la heces la primera manifestación. La diarrea sigue siendo el síntoma más frecuente, encontrándola en la fase retrospectiva en ¾ partes (73,8%) de los pacientes sintomáticos, mientras que en la fase prospectiva, la encontramos sólo en 1/3 casos (30%); estos datos son llamativamente bajos, teniendo en cuenta que en otras series publicadas los pacientes sintomáticos referían diarrea en hasta un 90%<sup>41</sup>. Incluso si incluimos en nuestro análisis pacientes con cualquier alteración en las deposiciones aún sin cumplir criterios de diarrea, el porcentaje asciende hasta un 82,9% en la fase retrospectiva pero sólo hasta un 41,2% de los niños de la fase prospectiva; muy por debajo de lo descrito.

El dolor abdominal, también síntoma clave de la infección por *Gi*, lo encontramos sólo en un 7,8% (4,2% fase prospectiva), mientras en la bibliografía se describen tasas de hasta del 70%<sup>41</sup>. Interpretamos estas diferencias debido a que la mayor parte de series que recogen síntomas clínicos, están basadas en cuadros agudos, que son más sintomáticos. La mayor parte de nuestros pacientes probablemente sufren una infección crónica o una reinfección por la institucionalización prolongada, aunque no podamos establecerlo claramente. Entendemos que en los niños infectados crónicamente habrá más porcentaje de niños asintomáticos; incluso en aquellos sintomáticos, la intensidad de los síntomas debe ser menor, así como el número de manifestaciones en cada paciente; en nuestra muestra cada niño refería entre 1- 3 de los síntomas recogidos. En otros trabajos publicados el espectro de síntomas de las infecciones agudas es

mayor<sup>151</sup> pero también se ha demostrado que los síntomas son menos severos en las reinfecciones<sup>152</sup>.

Más difícil es establecer el valor de otros síntomas como la anorexia o aumento de la ingesta, problemas con el sueño, etc... si bien todos han sido relacionados con la infección por *Gi*. Existen múltiples factores y circunstancias en nuestros pacientes (adopción reciente, cambios en las pautas nutricionales, dificultades de adaptación familiar y emocional, etc...) que pueden contribuir en diferente grado a estos síntomas, haciendo difícil asociarlos exclusivamente con la infección por *Gi*. No encontramos en nuestro estudio manifestaciones extraintestinales agudas descritas en la infección de *Gi*; artritis, alteraciones oculares, alergias, complicaciones musculares, etc.

### *Factores asociados a la expresividad clínica*

Se han descrito múltiples factores responsables de la variabilidad clínica: el estado del sistema inmune, el genotipo de la *Gi*, la dosis infectiva, posibles coinfecciones, etc.<sup>33</sup> En la fase prospectiva de nuestro estudio, donde tenemos un mayor rigor en cuanto a los síntomas referidos y se puede reproducir una anamnesis similar en todos los pacientes, hemos investigado si la presencia de síntomas se asocia a alguno de los factores referidos en la literatura.

#### *- Edad*

Se ha descrito una mayor presencia de cuadros sintomáticos en niños pequeños, con mayor presencia de cuadros de diarrea aguda en este grupo, como reflejo de las primeras infecciones<sup>13,153</sup>; fuera de este grupo clásicamente la *Gi* se relaciona con la diarrea crónica, sobre todo en países en vías de desarrollo. Para analizarlo en nuestro estudio hemos fraccionado la muestra entre menores y mayores de 2 años y hemos evaluado la presencia de clínica en ambos grupos: encontramos una mediana de edad ligeramente menor en los pacientes sintomáticos, así como un mayor porcentaje de pacientes sintomáticos en menores de 2 años, sin embargo, en nuestra muestra ambas diferencias no resultan estadísticamente significativas.

## Discusión

### - *Institucionalización y casos familiares*

Un hallazgo interesante que encontramos en el estudio es que en los menores institucionalizados es casi dos veces más frecuente la presencia de síntomas (OR 1,90) que en los niños que proceden de familias de acogida. Cabría pensar que los pacientes de nuestra muestra, con una alta tasa de institucionalización y de exposición a la reinfección, tuvieran infecciones más crónicas y menos sintomáticas, como han apuntado otros autores en poblaciones con alta tasa de reinfección<sup>152</sup>. Sin embargo existen otros factores implicados que quedan fuera de nuestro análisis en este estudio, como la carga parasitaria que puede llegar a ser muy elevada en los niños institucionalizados en centros con elevada prevalencia de GI y reinfecciones frecuentes, y que probablemente pueda relacionarse con la mayor sintomatología encontrada en los pacientes institucionalizados en nuestra muestra.

No encontramos tampoco asociación de la sintomatología con otros factores epidemiológicos como la presencia de casos familiares, que probablemente supone un factor mucho menos potente que el de la institucionalización de cara a la exposición a reinfecciones.

### - *Origen geográfico*

En los resultados obtenidos se intuye también una relación entre la distribución geográfica y la presencia de síntomas. Así los niños africanos presenta un mayor riesgo de presentar síntomas (OR 1,81) comparados con los niños asiáticos (OR 1,12), con los menores latinoamericanos-caribeños (OR 0,67) o con los originarios del Europa del Este; siendo éstos últimos los que presentan síntomas con menor frecuencia. Sin embargo no se alcanza la potencia estadística suficiente para poder establecer dicha asociación. Cuando se conozca la distribución geográfica de los diferentes genotipos de *Gi*, y dada su conocida relación con la expresividad clínica, estas asociaciones podrán establecerse de forma más consistente.

### - *Co-infecciones por otros parásitos*

No encontramos, a diferencia de otros autores<sup>10</sup>, relación entre presentar síntomas y el hallazgo de co-infecciones; tanto con parásitos patógenos como no patógenos.

### *Alteraciones analíticas*

En el estudio de marcadores analíticos, sí que encontramos que la presencia de anemia o ferropenia se asocian a mayor riesgo de presentar síntomas, (OR 2,06 y 1,55 respectivamente), siendo estas asociaciones estadísticamente significativas, probablemente en relación a una mayor carga parasitaria.

## **Situación nutricional y repercusión analítica**

### *Limitaciones para la valoración nutricional*

Al intentar realizar una valoración de la repercusión nutricional de la GI en nuestros pacientes nos enfrentamos a importantes limitaciones. Por un lado desconocemos muchos datos previos sobre los menores. La mayor parte de la información sobre la situación socio-económica y nutricional previa, así como del estado de salud son desconocidos; incluso ocasionalmente la edad referida no se corresponde con la real.

Además existen múltiples factores que inciden sobre la situación nutricional de los niños como la alimentación carencial, prácticas culturales, infecciones intestinales repetidas, deprivación afectiva, o enfermedades no detectadas como enfermedad celiaca o intolerancias alimentarias. A pesar de ello, el estudio logra realizar una valoración muy detallada de la situación nutricional.

Para intentar evitar la influencia de los otros factores asociados a la situación de adopción o inmigración que pueden repercutir en la situación nutricional diseñamos el **Estudio de Cohortes Prospectivo**. Consideramos que, al estudiar dos grupos extraídos de la misma consulta y expuestos, a priori, a los mismos factores previos, con la única excepción de que un grupo presenta la infección por *Gi* y otro que no, podríamos valorar el efecto de la infección por *Gi* independientemente de estos otros factores, y valorar, a pesar de sus limitaciones, la situación nutricional de ambos grupos y la repercusión de la infección por *Gi* en la nutrición.

En la comparación entre las cohortes de adoptados con o sin infección por *Gi* no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, ni tampoco respecto a los datos

## Discusión

antropométricos basales (Z score de peso y talla), pudiendo asumir por tanto que las muestras son homogéneas y nos permiten la comparación entre ambos grupos.

### *Situación nutricional basal*

Como hemos indicado en materiales y métodos, consideramos lo más riguroso, dadas las características de nuestra muestra con pacientes de toda la geografía mundial, utilizar las curvas antropométricas de la OMS que pueden aplicarse para el conjunto de áreas geográficas, y que además nos permiten utilizar indicadores como el IMC/E en todos los rangos de edad, lo que facilita la comparación entre grupos y su interpretación.

En la valoración nutricional inicial obtenida en la primera consulta tras su llegada a España, no encontramos diferencias significativas en los Z scores de peso/E, talla/E, IMC/E, P/T, I. Waterlow para peso y talla, ni en el I. Suckla; ni cuando comparamos los grupos con o sin infección por GI, ni cuando analizamos a los grupos con giardiasis refractaria o sensible al tratamiento habitual.

Es de destacar que **todos los Z score calculados en la situación basal, tanto para adoptados con o sin Gi, están en rangos de normalidad**, con medias muy similares entre los dos grupos. Cuando se clasifican en los diferentes grados de desnutrición según cada indicador, también es relevante el bajo porcentaje de pacientes en situación de desnutrición grave (menos del 2,5% en todos los indicadores) o moderada (menor del 11% en todos los indicadores), estando la mayor parte de los pacientes fuera del rango de desnutrición en todos los indicadores (en torno al 60% para P/T y por encima de 70% para el resto de indicadores). Incluso un porcentaje no desdeñable de pacientes cumplen criterios de sobrepeso según el IMC/E y P/T.

Al comparar los pacientes con GI sensible o refractaria al tratamiento, sí encontramos valores medios para Z score de peso/E, IMC/E y P/T de los pacientes con GI refractaria más bajos comparados con los del grupo de GI sensible, pero no se obtienen tampoco diferencias significativas.

Estos datos pueden llamar la atención, ya que a priori podría ser esperable una situación de desnutrición por el origen de los niños, y la mayoría de las series en la bibliografía refieren unas tasas de malnutrición basales en torno al 20%<sup>154</sup>. Estas diferencias pueden explicarse en parte

porque en nuestro estudio hemos utilizado las tablas internacionales antropométricas de la OMS. Si hubiésemos realizado la valoración nutricional utilizando las tablas nacionales, encontraríamos mayores porcentajes de pacientes que cumplen los criterios de desnutrición. La mayoría de los estudios disponibles en la literatura no han utilizado estas tablas de la OMS sino que están referidas a tablas nacionales.

Estos hallazgos nutricionales basales de nuestro estudio concuerdan con nuestra experiencia en la práctica clínica y con lo descrito en la guía CORA (guía de consenso española en Adopción Internacional), que reconoce en los últimos años una mejora en el nivel medio del estado de salud a la llegada de estos menores<sup>155</sup>. Los niños procedentes de Adopción Internacional no suelen presentar grados de desnutrición tan significativos como los esperables al estudiar el conjunto de la población infantil de los países de origen. Generalmente son niños institucionalizados, y los orfanatos habitualmente incluidos en los programas de adopción internacional en los países, están sometidos a mayores ayudas y controles por parte de los gobiernos que el resto de los centros. Por otro lado la situación de institucionalización generalmente urbana, asegura habitualmente un acceso mínimo a los cuidados de salud, que no siempre es la regla en los menores de zonas rurales y no institucionalizados.

### *Crecimiento compensatorio o “Catch-up” pondero-estatural*

Aunque los valores basales nutricionales encontrados son razonables, no debemos interpretar que no hay una desnutrición subyacente, ya que muchos de estos niños, no han alcanzado su potencial “diana genético”, ya que posteriormente comprobamos una recuperación del crecimiento muy significativa.

En esta línea, nuestro estudio sí evidencia un crecimiento compensatorio, clásicamente denominado “catch-up” pondero-estatural significativo; lo que demuestra indirectamente que su situación nutricional estaba comprometida en mayor o menor grado, demostrando una recuperación evidente cuando mejoran no sólo el acceso nutricional sino las situaciones sanitarias y de cuidados.

El “catch-up” descrito clásicamente en menores adoptados se produce en el primer año desde el cambio de las condiciones. Inicialmente en forma de recuperación de peso y posteriormente de

## Discusión

talla. Los estudios señalan que en 3-4 años de tratamiento psicoafectivo y buena alimentación la recuperación es total si la adopción fue antes de los 6 meses, y casi total si fue antes de los 4 años<sup>154</sup>.

Se describe en adoptados también, que cuando se evidencia un retraso de la talla para la edad, esto exige investigar otras causas subyacentes, y entre estas, las parasitosis intestinales juegan un papel fundamental, incluida prioritariamente la *Gi*. En el caso de los adoptados con talla baja para la edad, una vez descartadas estas causas subyacentes y siempre que encontramos una velocidad de crecimiento en el percentil 25 o mayor, es recomendable esperar antes de iniciar otros estudios ya que probablemente el “catch-up” se producirá en ese primer año tras la adopción. Ocasionalmente en niños mayores de un año de edad, y dependiendo del grado de retraso del crecimiento previo, el crecimiento recuperador de la talla puede tardar más tiempo<sup>154</sup>.

Con el objetivo de evaluar ese “catch-up” como indicador indirecto de la situación nutricional previa, se realizó a las cohortes de adoptados con y sin *Gi* un seguimiento durante un año, evaluando los mismos índices nutricionales. Calculamos el incremento de todos los índices a los 6 y 12 meses del seguimiento. En este punto nos aporta una información relevante el análisis de la velocidad de crecimiento; y a pesar de la limitación de no poder comparar con datos previos a la llegada a España, realizamos una estimación de su velocidad de crecimiento durante el año de seguimiento.

### - *Expuestos y no expuestos a Gi*

Al comparar ambos grupos, encontramos que los adoptados con *Gi*, tratados, presentan una recuperación estadísticamente significativa del peso, en los primeros 6 meses tras su llegada, que no observamos en los no parasitados por *Gi*.

En cuanto a la talla, los adoptados con *Gi* aunque aumenten los índices nutricionales para el peso, no tiene impacto en los índices para la talla, en los primeros 6 meses; sugiriendo un aumento mayor del peso que de la talla en este periodo. Por el contrario, llama la atención el importante aumento del I. Waterlow para la talla que presentan los adoptados sin *Gi* que aparece ya desde el primer semestre de seguimiento.

Tal como hemos aclarado previamente, existe por tanto un patrón diferente recuperación nutricional entre los adoptados expuestos a la infección por *Gi* y los no expuestos. Aunque ambos grupos presentan una recuperación pondero-estatural en relación a la mejora de las condiciones nutricionales y socio-ambientales, se evidencia aquí una mayor recuperación inicial de peso, tras el tratamiento, en los infectados que en los no infectados; esto nos hace intuir, indirectamente, que sí existe una repercusión nutricional de la infección por *Gi*, que se corrige con la erradicación de la misma.

Como hemos comentado, el patrón normal de “catch-up” descrito tras las adopciones internacionales es incremento inicial de peso, para presentar posteriormente una repercusión también en la talla<sup>155</sup>. La recuperación inicial de peso en los adoptados con *Gi* frente a los no parasitados por ésta, así como la recuperación de la talla en los no infectados por *Gi* más precozmente, podría relacionarse con una mayor necesidad de ganancia ponderal en infectados, aunque con los datos disponibles no podemos afirmarlo de forma categórica.

#### - *Gi refractaria y sensible*

Al comparar igualmente los incrementos semestrales de Z score entre los pacientes con GI refractaria y sensible, observamos en ambos una recuperación del Z score del peso/E, similar en ambos grupos durante los primeros 6 meses. Sin embargo el grupo de GI sensible a los tratamientos de primera línea deja de ganar peso en el 2º semestre, mientras que el grupo con GI refractaria presenta un incremento medio muy significativo, +0,6 DS, en el segundo semestre; siendo las recuperaciones totales anuales medias de +0,97 DS, en GI refractaria, y de +0,44DS de media en GI sensible.

Al comparar los incrementos de Z score entre los pacientes con GI refractaria y sensible, observamos en ambos grupos una recuperación similar del Z score del peso/E durante los primeros 6 meses. Sin embargo el grupo de GI sensible a los tratamientos de primera línea deja de incrementar peso en el 2º semestre, mientras que el grupo con GI refractaria sigue presentando un incremento muy significativo; siendo las recuperaciones totales anuales medias de +0,97 DS, en GI refractaria, y +0,44 DS en GI sensible.



## Discusión

Se destaca que ambos grupos presentan recuperación de la talla muy significativa; pero demostramos que en los pacientes con GI sensible, ésta ocurre ya en el primer semestre, mientras que en el grupo de GI refractaria se retrasa hasta al segundo semestre.

La recuperación de la talla en niños adoptados suele producirse en los primeros 6 meses si no existen factores intercurrentes. Miller, por ejemplo, encontró una mejora significativa en los 6 primeros meses en todas las áreas del crecimiento, pero con un crecimiento compensatorio mayor de 0,5 DS en la estatura en el 62% de los niños<sup>155</sup>. La recuperación de talla más tardía, que objetivamos en los niños con GI refractaria, y que se mantiene después del primer semestre, podría interpretarse como secundaria al retraso en la erradicación del parásito.

Es especialmente significativo en nuestro estudio que la magnitud de la recuperación de la talla sea mayor en los pacientes con GI refractaria, una vez erradicado el parásito, con una diferencia estadísticamente significativa, a expensas del segundo semestre de seguimiento. Esto se explica porque según las pautas de actuación en nuestro protocolo, el tiempo necesario para la erradicación de una GI respondedora con un primer ciclo terapéutico es 2-3 semanas desde la primera visita, mientras en las GI refractarias, el tiempo máximo de erradicación es alrededor de 11 semanas, habiendo descartado en todos los pacientes la reinfección. Es probable que la situación de malabsorción mantenida por la *Gi* crónica, pueda precisar de un mayor periodo de tiempo para que se evidencie su impacto nutricional.

Podemos pues afirmar con nuestros datos, que existe un retraso en la recuperación pondero-estatural en los pacientes que tardan más en erradicar la GI, pero que finalmente son los que consiguen la mayor magnitud en la recuperación del peso, con diferencias significativas respecto a los que erradican precozmente la giardiasis; sin duda subyace indirectamente, una malabsorción y peor situación nutricional basal.

Es muy destacable el análisis de la velocidad de crecimiento entre los pacientes con *Gi* refractaria y sensible a tratamiento estándar; encontrando velocidades de crecimiento más elevadas en el grupo de *Gi* refractaria a tratamiento, una vez erradicada, que en el de *Gi* sensible, con diferencias estadísticamente significativas. Estos datos apoyan firmemente cómo la erradicación de *Gi* tiene un efecto beneficioso sobre la situación nutricional, y en este caso, sobre el crecimiento

recuperador de los menores adoptados, y sobre todo, confirman la importancia de detectar los fracasos terapéuticos e insistir en la erradicación de todos los casos, no siendo aceptable en nuestro medio, no comprobar la erradicación de la GI.

### *Factores relacionados con la repercusión nutricional de la giardiasis intestinal*

#### *- Edad*

Aunque algunos autores refieren no encontrar estancamiento del crecimiento 1 ó 2 meses después de la primera infección por *Gi*<sup>156</sup>, existe una evidencia robusta en la literatura asociando infección por *Gi* y malnutrición establecida, mayor en caso de GI crónica<sup>157-158</sup>. Algunos estudios demuestran hasta una OR=7.7 para presentar talla baja para la edad en niños con GI comparados con los niños no parasitados<sup>159</sup>, así como con cuadros de diarrea, malabsorción de grasas y D-xilosa y déficit de micronutrientes como ácido fólico, y vitaminas A, B3, B5, B6, y B12<sup>24,39,160-161</sup>. Esta asociación está mejor documentada en la literatura en relación a las infecciones por *Gi* que en las infecciones multi-parasitarias.

No hay certeza de cuáles son los factores que influyen para que una infección por *Gi* produzca mayor o menor repercusión en la situación nutricional. Algunos autores describen menor peso para la edad y para la talla<sup>162</sup>, así como déficit de micronutrientes<sup>53</sup>, asociados a la infección por *Gi* en los dos primeros años de vida.

Ya que los pacientes menores de 2 años tienen mayores requerimientos nutricionales; precisando más kilocalorías por kilogramo de peso y presentan una velocidad de crecimiento mayor que otras edades; se considera un grupo de riesgo y algunas fuentes recomiendan tratar la GI en este grupo de edad, aún sin síntomas.

Por ello hemos intentado estudiar la repercusión nutricional, analizando por separado a los menores de 2 años frente a los mayores. No encontramos ni basalmente, ni en la evolución, para los valores estudiados (Z score de PESO/E, TALLA/E, IMC/E P/T) diferencias entre ambos grupos.

## Discusión

Tampoco encontramos diferencias nutricionales al analizar pacientes con GI refractarias o sensibles a tratamiento en función de la edad.

También aquí nos enfrentamos a importantes limitaciones; ya que en los menores de 2 años hay mayor cantidad de factores implicados en la nutrición que se escapan a nuestro análisis (factores obstétricos, nutrición materna, lactancia etc.); siendo lógico pensar que este grupo de edad sea más susceptible a factores que impacten en la desnutrición. A la luz de nuestros datos, no podemos afirmar que la repercusión nutricional de la infección por Gi esté influenciada por la edad del paciente. Consideramos por tanto recomendable tratar y comprobar la erradicación de la Gi en todas las franjas de edad, no sólo los menores, ya nuestros datos de mayor recuperación ponderal en infectados, se produce igualmente en todas las edades.

### - *Presencia de síntomas*

Se ha relacionado como favorecedor del estancamiento del crecimiento en pacientes parasitados por Gi, la duración de la infección y la asociación con diarrea<sup>164</sup>; de hecho, la presencia de síntomas es la indicación de tratamiento más aceptada por los profesionales en nuestra encuesta nacional (el 95% tratan a los pacientes sintomáticos). Hemos intentado valorar si en nuestra serie, existe mayor repercusión nutricional de la Gi en los pacientes sintomáticos, con el objetivo de evaluar si podría ser correcto dejar sin tratamiento a los pacientes sin síntomas.

No hemos encontrado diferencias nutricionales entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos ni basalmente, ni durante el seguimiento entre los 0-6 meses y los 6-12 meses. Por tanto, no se sostiene en nuestra experiencia la indicación de tratar sólo a pacientes sintomáticos.

Sí encontramos, sin embargo, mayor riesgo de refractariedad de la Gi a tratamiento estándar en los pacientes sintomáticos, con asociación significativa ( $p=0,025$ ), intuyendo el riesgo nutricional que puede suponer. Esta relación podría justificarse por una mayor carga parasitaria, aunque es difícil de establecer ya que, en sentido contrario, los niños más malnutridos presentan mayor deterioro y compromiso del estado general, manifestando más los síntomas del parasitismo. La desnutrición, la sintomatología infecciosa y la carga parasitaria por GI están estrechamente interrelacionadas y es difícil establecer el peso de cada uno de los factores.

No podemos valorar en nuestro estudio la repercusión de la duración de la infección; y aunque podemos asumir que las condiciones previas de los niños favorecen infecciones por *Gi* de larga evolución, con frecuentes reinfecciones y probablemente infratratadas; no es posible cuantificar la duración de la misma.

#### - Presencia de otros parásitos

Por último, el otro factor favorecedor de una mayor repercusión nutricional de la *Gi* es la presencia de otros enteropatógenos. Las consecuencias de las co-infecciones con varios protozoos, con o sin helmintos asociados, sobre el estado nutricional y de salud tampoco son bien conocidas. Este es un factor especialmente importante a considerar en nuestra muestra, donde encontramos co-infecciones parasitarias en el 44,4% de los niños, llegando a presentar algunos pacientes hasta 6 especies distintas de parásitos, además de *Gi*.

El impacto de la infección por enteropatógenos depende de muchas variables; estado inmunitario y nutricional del huésped, tipo y cantidad de especies de parásitos, duración de la infección, etc. Está ampliamente demostrada la asociación entre diarrea prolongada y malnutrición en niños infectados por *Gi*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba spp.* y *E. coli* enteroinvasivo, con o sin helmintiasis asociada<sup>39,165-166</sup>. Esta malnutrición es evidenciada en la mayoría de estudios como bajo peso para la edad, y/o bajo peso para la talla<sup>53</sup>. En niños originarios de regiones endémicas y en los que la co-infección es la regla, resulta difícil dirimir la responsabilidad de la *Gi* en el impacto nutricional.

En nuestro estudio también tenemos esta limitación, dada la elevada tasa de co-infecciones en nuestra población, que hace también difícil establecer la responsabilidad real de la *Gi* en la situación nutricional. Intentamos obviarla con el diseño del estudio, ya que podemos asumir una exposición similar al resto de enteropatógenos en ambos grupos, parasitados o no por *Gi*. Somos capaces de demostrar que existe una relación significativa entre la coinfección parasitaria y la refractariedad del tratamiento para *Gi*, especialmente en presencia de Hymenolepiasis.

Las evidencias publicadas son claras en cuanto a la responsabilidad aislada de *Gi*. La mayoría de los estudios encuentran una repercusión negativa en la situación nutricional, que es mayor para *Gi* que con las infecciones por otros parásitos<sup>53,167-169</sup>. Algunos trabajos proponen la hipótesis de que la *GI* crónica induce una inmunomodulación, y que con los aportes nutricionales adecuados, se

## Discusión

puede disminuir la incidencia de cuadros diarreicos asociados<sup>170</sup>, defendiendo así que podría incluso proteger de la desnutrición. Sin embargo existen poca documentación que lo avale y la gran mayoría de autores defienden el mayor beneficio de eliminar la infección parasitaria frente a la asociación de una suplementación nutricional, que reduciría el riesgo de malnutrición en la población susceptible<sup>165</sup>.

Es importante destacar, que todas estas alteraciones se describen también en infecciones crónicas asintomáticas por *Gi*<sup>171</sup>, en contra de lo que se proponía inicialmente sobre la escasa repercusión de la infección en pacientes asintomáticos. Una vez demostrado el impacto de la infección por *Gi* en el desarrollo pondero-estatural y conocidas ya las evidencias sobre la repercusión en el neurodesarrollo, y ya que la parasitación por *Gi* es uno de los factores más fácilmente identificables y tratables para incidir en un “catch-up” precoz; consideramos obligado, al menos en países con recursos, identificar y tratar también las infecciones asintomáticas por *Gi*, y comprobar la erradicación del parásito siempre después del tratamiento. Esta actuación minimizará al máximo las infecciones asintomáticas no detectadas. Este aspecto es de gran interés de cara al planteamiento de un protocolo de abordaje de la infección en esta población de niños inmigrantes recientes.

## *Alteraciones analíticas*

Existe controversia en la literatura sobre la relación de GI y la anemia o la ferropenia. Algunos autores (Botero-Garcés, Sackey) no encuentran asociación<sup>46</sup>; sin embargo la mayoría de los autores (Halliez, Ertán, Olivares) demuestran niveles de ferritina y hierro más bajos en los pacientes con GI<sup>33,172-173</sup>. Los estudios más recientes insisten en que la situación de malabsorción mantenida por la parasitación crónica justificaría la depleción crónica de micronutrientes. En el caso de los depósitos de hierro, son bien conocidos los efectos deletéreos que pueden asociar los niveles bajos mantenidos impactando en múltiples factores de la salud de los niños, destacando sin duda una peor función cognitiva a largo plazo<sup>161</sup>.

Analizamos los datos de anemia y ferropenia realizados a todos los pacientes en su valoración inicial, como otro dato indirecto de la situación nutricional. Al clasificar a los pacientes con anemia o ferropenia según los criterios de la OMS por edades, encontramos una mayor prevalencia de

ambas en los pacientes infectados por *Gi* comparados con los no infectados. Nuestra serie evidencia en 1/4 de los casos anemia y cercano a los 3/4 ferropenia, en niños parasitados por *Gi*, mientras que en los adoptados no infectados estas alteraciones se comprueban sólo en el 7% y 35% respectivamente, siendo las diferencias estadísticamente significativa; que sin embargo no se mantiene al comparar la GI sensible frente a la refractaria a los tratamientos habituales.

A pesar de la imposibilidad de establecer la cronicidad de la infección y de evitar factores de confusión asociados como los aportes nutricionales previos; al comparar adoptados en las mismas circunstancias diferenciados exclusivamente en la infección por *Gi*; sí podemos apuntar una responsabilidad de la infección por *Gi*, crónica en la mayoría de nuestros pacientes, en el desarrollo de anemia y ferropenia, evidenciada por una prevalencia mayor y significativa de estas alteraciones en los infectados por *Gi* que los no infectados.

Aún más interesante sería el análisis una valoración de la repercusión sobre el neurodesarrollo de la GI, dada la conocida relación publicada, de bajos niveles de hierro y ferritina con una peor función cognitiva a largo plazo<sup>161</sup>. Existen estudios que relacionan la presencia de diarrea en los primeros años de vida con una menor coordinación visual-motora y con menor desarrollo de memoria a corto plazo, así como un enlentecimiento en el procesamiento de información o función cognitiva cortical<sup>167</sup>.

Desafortunadamente esta valoración no ha sido posible en nuestro estudio. El desconocimiento de la evolución previa del niño, los múltiples factores que impactan en su desarrollo; deprivación afectiva y de cuidados, mal acceso a la educación, etc., que no podemos medir, lo hacen imposible. Dificultades añadidas además en la valoración inicial a su llegada a España, son la barrera idiomática y la situación de estrés emocional. Sin embargo el interés en esta área es tan importante que ya hemos abierto una línea de futura de investigación en nuestra comunidad científica.

Recientemente se ha incrementado el interés por la situación de parasitación crónica asintomática por *Gi*, ya que también se establece cada vez con mayor fuerza, la relación entre infección crónica por *Gi* y consecuencias deletéreas en el desarrollo neurológico final. Sin embargo, la malnutrición, la diarrea y los factores socio-económicos y ambientales están tan estrechamente relacionados

## Discusión

que hacen difícil establecer el grado de contribución de cada factor a la malnutrición o al desarrollo psicomotor. Estudios recientes encuentran un menor desarrollo de la función cognitiva en pacientes con malnutrición crónica o estancamiento pondero-estatural en relación a infecciones por *Gi*<sup>53,168-169</sup>. Otros autores demuestran, además, una peor adquisición del lenguaje o retraso en el desarrollo psicomotor en mayor grado en pacientes parasitados por *Gi* que por otros parásitos como *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* o *Trichuris trichiura*<sup>159</sup>.

Aunque en nuestro análisis univariante encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síntomas y la existencia de ferropenia o anemia, es decir que los pacientes más sintomáticos pueden presentar un riesgo potencial para la nutrición y el desarrollo, en nuestro análisis nutricional no encontramos diferencias nutricionales entre los pacientes sintomáticos o asintomáticos, ni en la situación basal ni en el crecimiento recuperador. Por tanto esta afección nutricional presente en pacientes asintomáticos, apoyada por otros autores<sup>171</sup>, nos debe orientar a que también los niños afectados de GI asintomática son susceptibles de presentar un menor estatus neurocognitivo que el diana previsto, sobre todo los infectados crónicamente, por la situación de malabsorción mantenida y déficits de micronutrientes que si no estuviesen parasitados.

## Abordaje diagnóstico

Después de comprobar en nuestro estudio la elevada prevalencia de la GI en los niños procedentes de áreas endémicas, a pesar de la baja expresividad clínica en muchos casos y de demostrar su potencial repercusión en el desarrollo pondero-estatural futuro, especialmente al evidenciar un “catch-up” significativo tras la erradicación del parásito; creemos plenamente justificada la necesidad de replantear el abordaje diagnóstico-terapéutico y de seguimiento de esta patología, lo cual es el objetivo último de nuestro estudio.

## *Diagnóstico de giardiasis intestinal*

### *- Número de serie de heces para microscopía*

Nos planteamos varias preguntas que pretendemos contestar con este estudio.

En primer lugar, el registro del número de muestras de heces necesarios para asegurar el diagnóstico por microscopía.

Varios estudios demuestran el beneficio de analizar sistemáticamente tres muestras de heces en días alternos (“una serie”) en lugar de una única muestra de heces para aumentar la rentabilidad diagnóstica de la microscopía, evidenciando una Sensibilidad del 50% en una única muestra frente al 94% en 3 muestras recogidas en 3-5 días<sup>174-175</sup>.

En nuestro trabajo encontramos que la Sensibilidad de una primera serie de tres muestras de heces en días alternos es bastante limitada. En el análisis realizado en la fase retrospectiva, una serie de tres muestras diagnostica el 86,1% de las GI. En la fase prospectiva una serie de tres muestras diagnostica sólo el 75% de los casos de GI. Después de comprobar la importancia de la infección no diagnosticada, consideramos que los porcentajes de niños infectados sin diagnóstico, 14% y 25% respectivamente, no son asumibles en nuestro medio, planteando como obligadas las recogidas seriadas de más muestras de heces. La Sensibilidad de la microscopía aumentó considerablemente con una 2ª o 3ª serie de tres heces alternas, alcanzando con la 3ª serie la mejor Sensibilidad, 98,3% y 93,3% en ambas fases del estudio.

En función de nuestros resultados comparando la rentabilidad de la microscopía entre una o varias series de tres muestras de heces, y tras confirmar la importancia de la infección no diagnosticada, vamos más allá e insistimos en la necesidad de repetir, en caso de sospecha clínica, la búsqueda del parásito en más muestras para conseguir asegurar el diagnóstico.

### *- Utilidad de la inmunocromatografía*

Aún más interesante es analizar el valor de la introducción de otras técnicas diagnósticas en el algoritmo diagnóstico-terapéutico. Disponemos actualmente de varias herramientas alternativas a la microscopía para diagnóstico de *Gi*. Fundamentalmente técnicas serológicas para la detección



## Discusión

rápida de Ag de Gi en heces: IFD ó IFI, ELISA, ICT o bien técnicas de biología molecular. Su base biológica, ventajas e inconvenientes se han descrito en el apartado de introducción. Hasta el momento estas técnicas no han estado disponibles para la práctica clínica, y está pendiente de establecerse cuál es su rol para el manejo de la GI. Recientemente algunas de las técnicas rápidas empiezan a estar disponibles para la asistencia clínica habitual, y también algunos centros comienzan a tener acceso a las técnicas de biología molecular, aunque no de forma sistemática dado su elevado coste. Sin embargo parece necesario establecer cuanto pueden mejorar el diagnóstico de la enfermedad y si desde un punto de vista de la eficiencia, puede instaurarse en el algoritmo diagnóstico de la GI.

Actualmente no está bien establecido qué técnicas deben considerarse “gold estándar” para el diagnóstico de *Gi*. La microscopía sigue siendo el referente en la mayoría de estudios<sup>11,139,176-177</sup>. Sin embargo, a pesar de su bajo coste directo<sup>177</sup>, precisa analizar al menos 3 muestras, lo que requiere una alta inversión de tiempo y personal altamente cualificado. El gasto de un laboratorio en personal alcanza el 60% del presupuesto total<sup>178</sup>; la implementación de técnicas menos dependientes de personas, aún con materiales más caros, puede ser una alternativa que reduce la inversión final para el mismo diagnóstico.

Existen múltiples trabajos que comparan la utilidad de la microscopía con otras técnicas disponibles con resultados discrepantes. Las fichas técnicas de los productos y los estudios refieren altas sensibilidades y especificidades, para IFD<sup>178</sup>, técnicas de ELISA<sup>11,139,179</sup>, incluso para ICT<sup>180-181</sup>, indicando algunos autores que deberían ser consideradas el gold-estándar, dada su elevada Sensibilidad<sup>138-181</sup>.

El CDC recomienda añadir otra técnica a la microscopía para aumentar la Sensibilidad y la Especificidad<sup>183</sup>. Otros estudios, sin embargo, encuentran mayor Especificidad y VPP en la microscopía, y defienden que en poblaciones donde existe riesgo de otras parasitaciones (áreas tropicales, grandes ciudades), así como para confirmar resultados negativos obtenidos por otros métodos menos sensibles, deberían seguir realizándose de rutina las técnicas microscópicas<sup>68,184</sup>.

Por otro lado, la gran variedad de técnicas disponibles y marcas comerciales dificultan la comparación, y muchos estudios enfrentan test basados en diferentes técnicas rápidas (ELISA, IFD,

ICT)<sup>11,139,185</sup>. En general se concluye una mayor Sensibilidad y Especificidad de IFD en primer lugar, seguida de ELISA y microscopía, frente a la ICT. Al comparar entre marcas comerciales de una misma técnica, las diferencias no son significativas<sup>138,177</sup>. Estudios recientes proponen que, de estar disponibles técnicas moleculares, deberían ser el gold-estándar<sup>140,186-189</sup>; sin embargo su alto precio las reservan para la investigación.

Hasta el momento, las técnicas moleculares están fuera del alcance de los clínicos. En la encuesta realizada entre los profesionales en nuestro estudio, más de 96% disponen de la microscopía para el diagnóstico de *Gi*, siendo en más de 87% la única técnica disponible. Menos del 10% tienen acceso a algún tipo de test rápido y solo un 0,3% a la PCR. Fuera de la investigación hoy en día sólo la ICT es una alternativa disponible en algunos centros. Por eso, a pesar de presentar peores resultados que la IFD y el ELISA, uno de los objetivos del trabajo es estudiar la validez y aplicabilidad de la ICT, en nuestro caso marca comercial *Certest Crypto-Giardia Combo Card Test (Certest-Biotec®)*, ya que se pretende establecer un protocolo diagnóstico-terapéutico para la implementación clínica.

Los trabajos publicados que evalúan técnicas de ICT para *Gi* tienen escaso tamaño muestral (entre 12 y 233 muestras positivas para *Gi* analizadas en los diferentes estudios), y generalmente están realizados en “condiciones ideales” (el autor refiere la realización del test dentro de las recomendaciones del fabricante, con procesamiento y análisis de las muestras en la primera hora de recogida), o se plantean sobre muestras confirmadas previamente por otras técnicas. En el *anexo 11*, se muestra una comparación entre los trabajos sobre ICT para *Gi* y las condiciones de los estudios, tamaños muestrales y características de las poblaciones estudiadas<sup>11,138,177,180-181,184-185,190</sup>.

En nuestra experiencia, en la primera fase del estudio, realizamos inicialmente ICT entre julio 2008- septiembre 2010 en algunas muestras seleccionadas, sólo en muestras positivas. Los resultados encontrados mediante ICT no se correspondían con valores tan altos de Sensibilidad y Especificidad como los descritos en “situaciones ideales” (encontramos sensibilidad del 45,3% y VPP del 80%). Consideramos por tanto necesario estudiar su validez y seguridad de la ICT de forma sistemática, integrada en un protocolo clínico, y tanto en muestras positivas como negativas.

## Discusión

Para ello, durante la fase prospectiva del estudio, realizamos el análisis de todas las muestras estudiadas para *Gi* mediante ambas técnicas, microscopía frente a ICT. Esto nos ofreció la posibilidad de obtener datos de la validez del test en una gran muestra de pacientes y en “condiciones reales” de la práctica clínica. El tamaño muestral obtenido, 2.780 muestras de 1.519 pacientes, es significativamente mayor que el de cualquier estudio disponible hasta el momento, según la búsqueda bibliográfica<sup>11,138,177,180-181,184-185,190</sup>.

En estas “condiciones reales” nuestros resultados para la ICT muestran una rentabilidad más limitada sobre todo a expensas de una baja Sensibilidad, 68,37%, presentando una buena Especificidad del 98,99%. La baja Sensibilidad del test implica que su capacidad para detectar la enfermedad en un individuo enfermo es baja, como sospechábamos por nuestra experiencia previa.

La Sensibilidad de ICT en nuestro estudio es significativamente más baja que la referida en la literatura tanto de otras marcas comercializadas (Garcia, Goñi, Chakarova); con sensibilidades mayores del 90%)<sup>11,180-181</sup>; como para la misma presentación comercial *Certest Crypto-Giardia Combo Card Test (Certest-Biotec®)*, en la que Gutierrez-Cisneros encuentra una Sensibilidad del 97%<sup>191</sup>. Otros autores publican sensibilidades similares a las nuestras, incluso en estudios realizados en “condiciones ideales” (Oster 58%, Van der Bossche 58,3-100%, Duffy 60%, Pillai 83,3%, Weitzel 40-80%)<sup>138,177,185,190,192</sup>.

La justificación de esta Sensibilidad considerablemente baja frente a microscopía puede deberse a que el grado de eliminación en heces es más elevado en la infección aguda, disminuyendo la emisión de quistes tras unas semanas. Existen trabajos que relacionan la concentración del parásito con la Sensibilidad del test<sup>175,184,193-194</sup>, sin embargo Duffy no encuentra esta asociación<sup>138</sup>. Las características de nuestra población, niños en proceso de adopción o inmigración reciente hacen sospechar parasitaciones crónicas no tratadas, y por tanto, menor concentración de quistes que si estudiáramos poblaciones de pacientes exclusivamente sintomáticos, indicando infección aguda.

Son importantes las condiciones de recogida en la clínica habitual; 3 muestras a días alternos, entregadas al laboratorio el último día, analizándose en las siguientes 8 horas, distan de ser

condiciones ideales referidas por el fabricante (analizar máximo una hora tras la recogida). La mayor parte de los estudios publicados se han realizado en “condiciones ideales” <sup>11,138,177,185</sup>, lo que explicaría resultados significativamente mejores. No existen por tanto hasta el momento estudios de impacto que valoren la utilidad del test en “condiciones reales” en la clínica, por lo que sus resultados son difícilmente extrapolables a la práctica clínica habitual.

Nuestros resultados demuestran un alto VPN, 97,63%, que implica que pacientes con resultados negativos tienen alta probabilidad de estar realmente sanos. En la práctica clínica, una prueba con alto VPN resulta una buena prueba de screening ya que la probabilidad de que el paciente esté sano, ante un resultado negativo, es bastante alta y con escaso número de falso negativos.

Esta interpretación es válida para nuestra muestra y otras de similar prevalencia, ya que los valores predictivos están fuertemente influenciados por la prevalencia de la enfermedad en la población donde se aplica el test. La mayoría de los estudios disponibles analizan Sensibilidad y Especificidad sin analizar VPP ni VPN, ofreciendo pobre información para extrapolar sus resultados a otras poblaciones. Debe tenerse en cuenta que nuestra muestra tiene una prevalencia media de *Gi*, un 9,21%, a la hora de valorar los resultados obtenidos y la posibilidad de aplicar sus conclusiones a otras muestras.

Consideramos, por tanto, que nuestra muestra representa la aproximación más cercana al conjunto de los pacientes infantiles inmigrantes recientes o adoptados recibidos en España, y que por tanto, el elevado VPN puede considerarse aplicable a este conjunto de población.

En el despistaje inicial de enfermedad en este grupo de población a su llegada a España, el ICT, puede desempeñar un rol fiable en el algoritmo diagnóstico, incluso planteándose sustituir a la microscopía según los medios, o bien asociarlos para aumentar la sensibilidad de las muestras de heces analizadas por microscopía.

Sin embargo en poblaciones con mayor prevalencia de *Gi* como pacientes sintomáticos o poblaciones de áreas hiper-endémica, o en contexto de un brote, probablemente estos resultados no serían extrapolables, ya que el VPN obtenido por este test sería más bajo en esa población. En nuestra serie, con prevalencia del 9,1%, o en poblaciones de prevalencia media similar a la

## Discusión

nuestra, el VPP de 83,75% no es suficientemente alto como para considerar la ICT una buena prueba confirmatoria.

Se han descrito falsos positivos en otros trabajos<sup>174,190</sup>, que sugiere que, fuera de brotes epidémicos, un resultado positivo de ICT debería ser confirmado microscópicamente. Así, por ejemplo, pueden obtenerse falsos positivos si aparecen polimorfonucleares de la sangre en las heces. Nosotros sólo hemos encontrado una concordancia moderada en nuestro estudio de ambos test mediante el coeficiente kappa (kappa 0,736%), más baja que la referida por Van des Bossche del 90%<sup>177</sup>.

En conclusión, analizando el importante tamaño muestral de nuestra serie junto con las características de la población estudiada; pacientes adoptados internacionales o inmigrantes recientes de cualquier área del mundo, sin seleccionar por zona de origen o síntomas, proponemos que los datos obtenidos puedan extrapolarse a poblaciones similares, en la valoración inicial en inmigrante reciente en Atención Primaria o Pediatría General hospitalaria, o en consultas más específicas de Adopción Internacional o Pediatría Tropical, así como en cualquier otra población con prevalencia esperada de GI similar a la de nuestro estudio.

Consideramos que la ICT es una buena prueba de screening que puede utilizarse para despistaje inicial de GI en estos grupos. En caso de alta sospecha, un resultado negativo siempre debería ser comprobado por otra técnica diagnóstica.

No recomendamos la ICT, sin embargo, como screening en: poblaciones con prevalencia alta probable, en niños con síntomas sugestiva de GI, ni en brotes epidémicos. En estos casos recomendamos realizar microscopia como prueba de despistaje de GI, utilizando el test rápido de antígeno como complemento, pues ambos test simultáneos aumentan la Sensibilidad, o en caso de no estar disponible un microbiólogo.

Este es el primer estudio pediátrico con un gran tamaño muestral, desarrollado en la clínica habitual, con “condiciones reales” de recogida y procesamiento de muestras y sin conocer si se analizan muestras positivas o negativas previamente para *Gi*. Por todo esto ningún estudio previo, según nuestra búsqueda bibliográfica, está tan orientado a la aplicabilidad clínica. Consideramos que la información aportada por los resultados en cuanto a la utilidad de la técnica en la práctica

clínica diaria es de especial interés y relevancia, y nos permite tomar decisiones respecto a la inclusión del test en el Protocolo de manejo de GI propuesto.

Ya que los valores predictivos varían con la prevalencia de la enfermedad, para poder extraer conclusiones sólidas del verdadero rol de los test diagnósticos para *Gi* a un nivel más general son imprescindibles más estudios; sólo así podremos conocer la utilidad clínica real, permitiendo su uso eficiente, asegurando mayor número de diagnósticos y con aprovechamiento óptimo de los recursos disponibles. Por ello, cada Unidad debe analizar, en función de la prevalencia de *Gi* en su población y sus recursos, qué prueba diagnóstica o que combinación de ellas le ofrecen mayor rentabilidad diagnóstica con mejor gestión de recursos.

## Indicación de tratamiento

Por último, nos planteamos la indicación de tratamiento de los pacientes. Hasta el momento, las indicaciones terapéuticas de *Gi* establecidas en la literatura son: tratar a todos los pacientes sintomáticos, a pacientes con factores de riesgo (inmunocomprometidos, niños pequeños, embarazadas), pacientes con familiares con factores de riesgo, a casos procedentes de viaje a zona endémica o cuando haya varios casos familiares, dejando sin tratamiento al paciente asintomático sin factores de riesgo<sup>10,77</sup>.

La encuesta entre los profesionales, evidencia que aunque la mayoría tratan a pacientes sintomáticos (95%), menos de la mitad tratan a pacientes con factores de riesgo o con familiares con factores de riesgo (47 y 45% respectivamente). Algo más de la cuarta parte reconoce tratar tanto a niños asintomáticos con otros casos familiares como a pacientes asintomáticos procedentes de un viaje a zona endémica (27,9%). Estos resultados ponen de manifiesto un elevado porcentaje de pacientes susceptibles infratratados en nuestro medio.

Resulta un dato preocupante que un 44% de profesionales, ante la sospecha clínica de GI estudian las heces, con una única serie de heces y realizan tratamiento cuando el resultado es positivo; pero no insisten en el estudio de heces en caso de resultado negativo a pesar de clínica compatible. Las tasas de Sensibilidad descritas previamente para una primera serie de heces (75%), sugiere que esta actitud deja al menos 1/4 de pacientes infratratados.

## Discusión

En el seguimiento, la tasa de comprobación de erradicación por los profesionales es también muy baja. Sólo el 44% solicitan estudio de parásitos en heces tras el primer ciclo de tratamiento sistemáticamente, el resto sólo si persisten síntomas o nunca. Una cuarta parte ni siquiera realiza un seguimiento clínico tras administrar el primer tratamiento de *Gi*.

En efecto, algunas guías clínicas todavía recomiendan no hacer comprobación posterior después del tratamiento<sup>195</sup>; sin embargo, dada la evidencia creciente de la importante repercusión pondero-estatural y sobre todo en el desarrollo neurológico de la *Gi* en los niños; y apoyados por los resultados de nuestro estudio, donde observamos cómo la erradicación del parásito favorece un “catch-up” franco, que incluso evidenciamos mayor en los niños parasitados por *Gi* que en los adoptados no parasitados; consideramos que debemos recomendar el tratamiento sistemático de todos los niños con GI, en contra de las indicaciones descritas clásicamente. Por estos motivos, consideramos también obligado el seguimiento posterior tras el tratamiento, para evitar que queden niños con *Gi* sin diagnosticar.

## Tratamiento. Fracasos terapéuticos.

### *Tratamiento de primera línea*

Los nitroimidazoles, especialmente metronidazol, siguen siendo para la comunidad científica los fármacos de primera elección en el tratamiento de la GI. La mayoría de los autores recomiendan metronidazol como la primera línea terapéutica, aun cuando no está reconocido por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para esta indicación<sup>69</sup> y los efectos adversos descritos, náuseas y molestias gastrointestinales, cefalea, leucopenia y sabor metálico, y más raramente orinas oscuras, parestesias y mareos, se han descrito hasta en el 27% de los casos<sup>85</sup>.

La duración utilizada es de 5-10 días, siendo lo más habitual 7 días de tratamiento. La eficacia descrita clásicamente para la erradicación de GI ha sido alta; 90-95% según autores<sup>69,78-79</sup>. Se disponen hasta el momento de la redacción de este trabajo de 4 revisiones sistemáticas o metanálisis que estudian la eficacia de los nitroimidazoles frente a las otras opciones terapéuticas: Zaat (1997), Solaymani-Mohammadi (2010), Granados (2012) y Pasupuleti (2014)<sup>34,73,196-197</sup>.

Zaat<sup>196</sup> analiza 31 estudios realizados en 30 años incluyendo 2988 pacientes. Encuentra que metronidazol en ciclos de más de 3 días, presentaba mejores tasas de curación que otros fármacos en pautas largas, aunque la heterogeneidad de los estudios es importante y no permite establecer estas conclusiones de forma rotunda.

Granados<sup>34</sup> incluye 19 estudios con 1.817 participantes, de los que 1.441 son niños. Encuentra la misma eficacia de metronidazol administrado a dosis estándar 5-10 días que albendazol a 400 mg/día, durante 5-10 días. La información para los fármacos alternativos es escasa no pudiendo obtener evidencia de igualdad o superioridad frente a metronidazol.

Solaymani-Mohammadi<sup>197</sup> compara en su meta-análisis metronidazol frente a albendazol a 400 mg/día durante 5 días, encontrando similar eficacia entre ambos. El último meta-análisis disponible en 2013 de Pasupuleti<sup>73</sup>; incluye 30 estudios con 3.930 pacientes. Encuentra una ligera diferencia significativa respecto a la eficacia en el grupo de los 5-nitroimidazoles frente al resto de fármacos, y también al analizar cada uno de los nitroimidazoles por separado frente a las otras familias farmacológicas. A pesar de encontrar también una alta heterogeneidad en los estudios, concluye que los 5-nitroimidazoles tienen la mejor eficacia para el tratamiento de la GI.

Respecto a la posibilidad de utilización de monodosis de antiparasitarios, sólo Zaat concluye en su meta-análisis que metronidazol en dosis única es igual de eficaz que tratamientos más prolongados, aunque al compararlo con otros fármacos en dosis única encuentra mejores resultados con tinidazol<sup>196</sup>. Los estudios y revisiones publicados posteriormente insisten en la menor efectividad de la dosis única de metronidazol en cuanto a erradicación de la GI<sup>34</sup>, y actualmente está aceptado el uso de metronidazol en pautas largas y el tinidazol en dosis única.

En nuestra Unidad, como parte del protocolo habitual y basado en la literatura referida, se ha utilizado como fármaco de primera línea metronidazol a dosis estándar; 15 mg/kg/día repartido en 3 dosis durante 7 días. Hemos administrado este tratamiento a los 350 pacientes de la fase retrospectiva, como fármaco inicial, o bien tras otros fármacos sin acción anti-giardiasis o después del fracaso de otros tratamientos previos.

No hemos considerado tratamiento efectivo la administración de fármacos sin acción anti-giardiasis, como praziquantel o niclosamida. Tampoco consideramos efectiva la



## Discusión

paromomicina; la eficacia referida para este fármaco para *Gi* es del 55-90%<sup>69</sup>, y aunque algunos autores la incluyen como fármaco para el tratamiento de la GI, esta indicación se restringe a situaciones excepcionales donde no se pueden utilizar otros fármacos más potentes; por ejemplo en el caso de embarazadas dada su escasa absorción intestinal. En nuestra serie, 3 pacientes recibieron paromomicina, siempre en asociación con metronidazol y por el aislamiento concomitante de *Entamoeba histolytica*, por lo que no lo hemos considerado como un tratamiento de primera línea.

Respecto a pamoato de pirantel, la utilidad descrita en la literatura es sólo si se administra asociado con metronidazol u otros anti-giardíacos más potentes<sup>198</sup>. En nuestra serie 2 pacientes lo recibieron como primera línea de tratamiento de forma aislada y no en combinación, por lo que sí lo hemos considerado un tratamiento evaluable, aunque en ambos casos fracasó.

### *Fracaso terapéutico al tratamiento con metronidazol*

En nuestro estudio  $\frac{3}{4}$  partes de los niños tienen respuesta terapéutica a metronidazol y en  $\frac{1}{4}$  parte de los pacientes fracasó éste en el primer ciclo de tratamiento. Las tasas de fracaso terapéutico encontradas resultan superiores a la mayoría de las publicadas clásicamente<sup>4,81</sup>; recientemente se están describiendo mayores tasas de fracasos terapéuticos al tratamiento de primera línea con metronidazol<sup>180</sup>. Esta nueva situación es muy importante ya que reconoce que uno de cada cuatro tratamientos iniciales con metronidazol para *Gi* fracasa en esta población.

La mayoría de los estudios que analizan la eficacia erradicadora de metronidazol para *Gi* fueron diseñados para comparar metronidazol con otros fármacos, no son homogéneos en diseño y metodología, tipo de paciente, pautas o dosis. Los principales estudios disponibles, detallando su diseño, población de estudio, tamaño muestral y eficacia encontrada para el metronidazol se recogen en el *anexo 11*<sup>76,80,91,101,113,115,199-201,203</sup>. En general, todos estos estudios nos permiten evidenciar la tendencia en los últimos años que confirma progresivamente una menor eficacia de metronidazol como fármaco anti-giardíaco. Existen artículos antiguos realizados en población pediátrica<sup>91,115,199-200</sup>, y salvo el artículo de Hall, del año 1993<sup>199</sup>, que incluye 230 niños tratados con metronidazol, el resto de los artículos analizan menos de un centenar de niños. Estos estudios encontraron eficacia erradicadora de metronidazol mayor del 90%.

Los estudios más recientes, realizados en la última década, están realizado en población adulta<sup>76,101,113,201,203</sup>, con la salvedad del estudio de Nabarro, comentado más adelante, el resto incluyen tamaños muestrales pequeños. Estos trabajos sí empiezan a describir menor eficacia erradicadora de metronidazol, entre 74 y el 94%.

En esta línea cabe destacar el estudio de Nabarro (2015), que analiza a 312 pacientes viajeros adultos y demuestra un aumento de resistencias a metronidazol, al describir una frecuencia anual de GI refractaria a tratamiento entre los años 2008 a 2013 que se incrementa progresivamente desde el 15% al 40%, y que relaciona geográficamente con viajeros provenientes de la India fundamentalmente<sup>80</sup>.

Nuestros resultados están en la línea de los trabajos recientes de adultos y del estudio de Nabarro; encontrando una tasa de fracaso a metronidazol como fármaco de primera elección, en población originaria de zonas de mayor prevalencia de *Gi*, en torno al 25%. Según lo investigado nuestro estudio es el de mayor tamaño muestral realizado en niños que establece, en esta población pediátrica específica, una tasa de fracaso terapéutico significativa; similar a las que se están comunicando en pacientes adultos recientemente.

Hasta ahora, la idea establecida de la escasa repercusión sobre la salud de la infección por *Gi*, sobre todo en pacientes asintomáticos, ha restado interés a clínicos e investigadores y no se recomendaba la comprobación sistemática de la erradicación en heces<sup>114</sup>.

Comparar la eficacia erradicadora entre estudios es difícil. La mayoría no especifican en qué condiciones realizan el seguimiento, y los que lo hacen, generalmente analizan una única muestra post-tratamiento. Probablemente si se analizaran sistemáticamente varias muestras tras el tratamiento, se podría demostrar tasas de fracaso terapéutico superiores. En esta línea, la comprobación sistemática realizada en nuestro estudio al menos a los 15 días y 2 meses después del tratamiento, ha podido contribuir a encontrar una mayor tasa de fracasos terapéuticos que en estudios previos.

Consideramos, por tanto, que nuestro estudio, por ser pionero en el análisis del fracaso terapéutico en una gran muestra de población pediátrica, por el diseño con búsqueda sistemática de la erradicación parasitaria y, sobre todo, por las altas tasas de fracaso al tratamiento con

## Discusión

metronidazol encontradas, aporta una información de gran utilidad, y establece las bases sobre la necesidad real de buscar activamente la confirmación de la erradicación para evitar los fracasos terapéuticos inadvertidos, así como la necesidad de nuevos estudios que nos permitan conocer la eficacia y seguridad de los fármacos de segunda línea en la población pediátrica.

### - Factores asociados al fracaso terapéutico

Resulta difícil establecer qué factor o factores son los responsables directos de la persistencia del aislamiento de *Gi* en heces, a pesar del tratamiento, ya que hasta el momento no es posible establecer si se trata de resistencia farmacológica, incumplimiento terapéutico o reinfección. Esto se dificulta aún más, porque la ausencia o resolución de los síntomas no implica la erradicación del parásito, y porque la persistencia de síntomas puede deberse a intolerancia transitoria a la lactosa, asociada a un número no despreciable de casos (20-40%), incluso cuando se ha conseguido la erradicación microbiológica<sup>18</sup>.

Se disponen de algunos datos sobre la variable sensibilidad entre las cepas de *Gi*<sup>4,81-82</sup>, y se han realizado ya algunas pruebas para evaluar la resistencia a metronidazol; pero la falta de cumplimiento farmacológico, relacionada muchas veces con los efectos adversos, y la alta tasa de reinfección en los núcleos familiares, hace difícil establecer bien el peso de la resistencia dentro de los fracasos terapéuticos. Con la disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular se abre una nueva línea de investigación que permitirá conocer más profundamente estos mecanismos de resistencia a un fármaco o a fármacos múltiples.

### - Reinfección

Establecer si la *Gi* encontrada tras un tratamiento es reinfección o persistencia del parásito, es prácticamente imposible en la práctica clínica habitual. Algunos estudios han documentado reinfección, tan precoz como en 15 días después de la erradicación<sup>199,204</sup>, especialmente en familias con otros miembros infectados. Kavousi encuentra 13% de re infectados después de 6 meses de realizado el tratamiento<sup>115</sup>.

En el manejo en la consulta siempre intentamos hacer un despistaje de factores que puedan facilitar la reinfección: evaluación de síntomas o aislamientos confirmados en familiares,

institucionalización, etc.; insistiendo en el tratamiento de familiares afectos. En nuestra serie encontramos familiares afectos en 11% de los pacientes y antecedente de institucionalización en el 88%; sin embargo no encontramos asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la persistencia de *Gi* tras el tratamiento inicial. Estos hallazgos tienen sentido en cuanto a que son factores de período pre-adopción, pero una vez llegados a España, salvo algunos casos donde se adopta a varios hermanos de la misma familia, ese factor deja de existir.

Hemos analizado por ello la relación entre tener hermanos con *Gi* adoptados simultáneamente, situación que observamos en 22 pacientes de nuestro estudio, y si se asociaba con *Gi* resistente. Aunque existencia de adopción de hermanos simultáneos es mayor en caso de *Gi* resistentes que en no resistentes (41% vs 19%), no hemos encontrado diferencias significativas, quizás debido al escaso tamaño muestral.

Para intentar establecer otros factores clínicos o epidemiológicos que pudiesen predisponer a una peor respuesta al tratamiento, hemos analizado cada uno de los parámetros epidemiológicos y clínicos. Encontramos tres factores que parecen predisponer al fracaso terapéutico: 1) El área geográfica de origen, 2) La presencia de síntomas y 3) La co-infección por otros parásitos patógenos.

#### - Área geográfica de origen

En nuestra experiencia en cuando al área geográfica de origen; las menores tasas de fracasos terapéuticos las presentan los pacientes de Europa del Este y las mayores los provenientes de América Latina-Caribe donde se multiplica por tres la frecuencia de resistencia. Cuando aumentamos el tamaño muestral con los pacientes de la fase prospectiva, se hace más robusta la significación estadística del riesgo de *GI* resistente en América-Caribe (OR 3,16), Asia (OR 2,85) y África (OR 2,53) frente a Europa del Este. Al realizar el modelo multivariante seguimos confirmando el origen del paciente como un factor de riesgo determinante para presentar una *Gi* refractaria al tratamiento, presentando alrededor de tres veces más el riesgo los originarios de Asia y de América-Caribe (OR 2,75 y 3,12) respectivamente frente a Europa del Este.

En la revisión de la literatura en zonas prevalentes, descartando los estudios basados en muestras de viajeros y analizando los estudios con pacientes locales, las peores tasas de eficacia para el

## Discusión

tratamiento con metronidazol son las de Cañete (Cuba, 2010) y Alizadeh (Irán, 2006), similares a las de nuestro estudio, 74% y 77% respectivamente.

Respecto a los trabajos disponibles con casos importados, que analizan pacientes provenientes de diversas partes del mundo, fundamentalmente viajeros internacionales, los resultados son muy dispares. Muñoz Gutiérrez, en su estudio de 95 viajeros adultos con fracaso a metronidazol<sup>113</sup>, encontró mayores tasas de GI refractaria en los pacientes originarios de Asia (33%) y el sur y este del Mediterráneo (75%), siendo sin embargo, muy bajas en pacientes provenientes de Latino-América (9%), con diferencias estadísticamente significativas. Nabarro, por su parte, en su estudio retrospectivo de viajeros internacionales adultos en Reino Unido, encuentran mayores tasas de GI refractaria al tratamiento con nitroimidazoles en viajeros a Asia, especialmente a expensas de India, donde encuentran un 69% de casos refractarios. Igualmente en este estudio la tasa en Latino-América es muy baja (1.4%).

Nosotros encontramos muy elevadas tasas de resistencia cercanas al 30% en los pacientes provenientes de Asia, acorde con las peores tasas encontradas en la literatura para estas áreas, y aún mayores para América Latina-Caribe, 36 y 33% en cada una de las fases retrospectiva y prospectiva, lo cual es un dato muy destacable ya que está muy por encima de lo referido previamente en la literatura.

No podemos comparar nuestros resultados con los hallazgos en la zona del sur y este del Mediterráneo ya que nuestra muestra no incluye pacientes de estas áreas.

No existe que conozcamos ningún estudio que valore estas diferencias de respuesta terapéuticas entre zonas geográficas, con el que podamos comparar nuestros datos en niños adoptados o inmigrantes recientes; y a pesar de las limitaciones de nuestro estudio, consideramos que podemos establecer una distribución geográfica en cuanto a la *Gi* refractaria al tratamiento.

Las diferentes políticas antibióticas y antiparasitarias de cada zona pueden contribuir a un incremento de las resistencias farmacológicas inducidas. Por ejemplo, Nabarro relaciona la alta incidencia encontrada en los últimos años en India, con su política de elevada prescripción antibiótica, que muestra un incremento de los antibióticos vendidos entre 2005 y 2009 del 40%<sup>205</sup>,

y con la utilización habitual de una pauta fija de ciprofloxacino y tinidazol como manejo empírico de la diarrea, empleando además una dosis infraterapéutica de tinidazol<sup>206</sup>.

Los datos más novedosos apuntan a la relación del genotipo B de la *Gi* con las infecciones crónicas y más resistentes al tratamiento<sup>21,207</sup> y del genotipo A con las infecciones agudas, y se ha postulado una distribución geográfica de estos genotipos<sup>208</sup>, lo cual abre una importante línea de investigación futura.

Si esta relación se confirmara y la presencia del genotipo B se relaciona con infecciones crónicas y más resistentes, esto podría explicar algunas de las diferencias encontradas entre nuestro estudio con lo referido en la literatura, y con precaución, podemos asumir que la mayoría de nuestros pacientes presentan una GI crónica de larga evolución, mientras que probablemente la mayoría de los viajeros referidos en las publicaciones presentan una infección reciente y aguda.

Hasta ahora los datos de biología molecular son muy escasos, pero podemos estimar que en los próximos años aumentará el conocimiento en relación a los diferentes genotipos así como a los mecanismos de resistencia. En esta línea favorecer estudios basados en la determinación genética de la GI, de cara a conocer mejor la prevalencia y distribución geográfica de los diferentes genotipos de *Gi* es uno de los objetivos y líneas principales de trabajo de nuestra red.

#### - Presencia de síntomas

Un segundo factor determinante que encontramos en nuestro estudio asociado con GI refractaria al tratamiento de primera línea es la presencia de síntomas. Demostramos que en los niños con síntomas clínicos es casi dos veces más frecuente el fracaso terapéutico, tanto en la fase retrospectiva (OR 1,72) como en la prospectiva (OR 1,74) con una asociación estadísticamente significativa, y que confirmamos en el análisis multivariante. No existen que conozcamos referencias en la literatura respecto a la relación entre presentar clínica y la respuesta al tratamiento.

En nuestra muestra no hemos tenido posibilidad de realizar el genotipado ni disponemos de una valoración del grado de parasitación, lo cual nos permitiría analizar si la presencia de síntomas y/o la refractariedad están relacionados con la mayor carga parasitaria o con el genotipo del mismo.

## Discusión

Se ha propuesto que en el momento de la infección aguda, fase más sintomática, la cantidad de parásito en el intestino es mayor, disminuyendo progresivamente según evoluciona a infección crónica menos sintomática<sup>209</sup>. Esto podría explicar que en cuadros más sintomáticos y con mayor parasitemia, exista mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Es además previsible que los niños malnutridos con GI asociada presenten mayor deterioro y compromiso del estado general, con una clínica más florida de la parasitación, y con menores herramientas para luchar contra el parásito. Hasta que no se universalicen las técnicas de estudio genético, los datos disponibles son muy escasos y sólo permiten plantear hipótesis, sin poder confirmar relación entre el grado de parasitación o el genotipo de *Gi* y la clínica.

### - Co-infección por otros parásitos

El tercer aspecto de interés en nuestro estudio respecto al fracaso terapéutico, es la relación entre la refractariedad al tratamiento y la co-infección con otros parásitos concomitantes. En el análisis en la fase retrospectiva encontramos que en la co-infección por parásitos patógenos el fracaso terapéutico es casi dos veces más frecuente en estos pacientes y cercano a la significación ( $p = 0,0564$ , OR 1,79, IC 0,98-3,26). Al ampliar la muestra analizando en conjunto de los casos de la fase retrospectiva y prospectiva, encontramos asociación estadísticamente significativa, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, entre la presencia de otros enteroparásitos y el mayor riesgo de presentar fracaso al tratamiento de primera línea (OR 1,68,  $p = 0,033$ ). Interpretamos a partir de estos resultados que probablemente la infección simultánea de otros parásitos, sean o no patógenos, se asocia en nuestro estudio a un mayor riesgo de refractariedad al tratamiento, y que probablemente, con estudios con mayor tamaño muestral encontraríamos significación estadística en ambos grupos.

Para intentar profundizar en el rol de estas co-infecciones, estudiamos los parásitos patógenos más frecuentes en nuestra muestra. Tras analizar las 7 especies más frecuentes de parásitos patógenos aislados simultáneamente a la *Gi*, sólo encontramos un mayor riesgo de refractariedad en la co-infección por *Hymenolepis nana*, con asociación estadísticamente significativa. Esto coincide con los datos publicados, ya que sólo se ha descrito asociación entre parasitación por *Hymenolepis nana* y *Anchylostoma duodenalis* con una mayor refractariedad del tratamiento para

*Gi*, comparados con otros parásitos. Nuestra muestra presenta muy pocos aislamientos por *Anchylostoma duodenalis*, por lo que no podemos confirmar este dato en nuestro estudio.

#### - Alteraciones analíticas

En lo referente a alteraciones analíticas y refractariedad terapéutica; analizadas anemia y ferropenia, no encontramos datos para sospechar una mayor probabilidad de GI refractaria al tratamiento.

Es bien conocida la relación entre presentar una inmunodeficiencia de base, hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia ligada a X, déficit de IgA, infección VIH, e infecciones por *Gi* refractarias al tratamiento<sup>77</sup>. En nuestro estudio conocemos el nivel de inmunoglobulinas en 304 pacientes, 8 de ellos con déficit parcial de IgA; sin encontrar asociación significativa entre esta alteración inmune y la refractariedad al tratamiento, si bien el número de pacientes es tan pequeño que no permite establecer conclusiones. Ninguno de los pacientes presentaba infección por VIH.

#### *Actitud ante fracasos terapéuticos*

Uno de los principales retos de este estudio es analizar los diferentes tratamientos de rescate utilizados tras el fracaso con el primer ciclo de metronidazol, para poder establecer cuál es la mejor opción alternativa y con el objetivo de desarrollar un algoritmo de manejo apropiado para los niños.

Las diferentes opciones terapéuticas que se proponen para el tratamiento de los casos refractarios son las siguientes:

- Duración más prolongada del mismo fármaco.
- Varios ciclos del mismo fármaco.
- Dosis más altas del mismo fármaco.
- Cambio a un fármaco de una familia farmacológica diferente.



## Discusión

- Regímenes de combinación de fármacos.

En aquellos pacientes refractarios a varios ciclos de tratamiento debe descartarse la posibilidad de una inmunodeficiencia de base (hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia ligada a X, déficit de IgA, infección VIH), así como en pacientes con *Gi* recurrente<sup>77</sup>. Se recomienda también descartar la posibilidad de enfermedad celiaca en estos casos<sup>80</sup>.

### *-Ciclos más largos de tratamiento del mismo fármaco*

Como hemos referido previamente, en el caso de metronidazol, no consideramos la monodosis como una alternativa aceptable<sup>196</sup>, habiéndose establecido en múltiples estudios que los ciclos con duración mayor de 3 días, aunque la mayoría utilizan 5-10 días, son más eficaces<sup>34,73,196-197</sup>. En el caso de furazolidona, algunos autores recomiendan ciclos de 10 días en vez de ciclos de 5 días, aunque se basan en trabajos con escaso tamaño muestral<sup>93</sup>. Nuestro estudio utiliza la pauta de 7 días de tratamiento con metronidazol, la más ampliamente aceptada. No existen datos en la literatura que demuestren una mayor eficacia de 10 días frente a 7 días.

### *-Varios ciclos del mismo fármaco*

Metronidazol es el fármaco más ampliamente conocido y utilizado por los pediatras para el tratamiento de la GI. Según resultados de nuestra encuesta prácticamente todos los profesionales han usado metronidazol alguna vez, el 31% han empleado tinidazol, sólo 5% han utilizado alguna vez albendazol y menos del 3% han administrado alguna vez quinacrina o nitazoxanida.

Un 32,3% de los profesionales encuestados elige repetir el mismo fármaco a la misma dosis en caso de sospechar un fracaso terapéutico, mayoritariamente en Atención Primaria. Posiblemente pueda deberse a que el resto de los medicamentos anti-giardíasicos de segunda línea son mucho menos conocidos y los datos disponibles de seguridad y eficacia de estos fármacos en niños son muy escasos.

Durante el periodo de la fase retrospectiva se había utilizado dentro de la práctica clínica habitual un segundo ciclo de metronidazol a las mismas dosis, de acuerdo con las recomendaciones de la guías en ese momento. El uso repetido de un segundo ciclo de metronidazol a la misma dosis,

práctica clínica habitual en muchos centros, se respalda por dos hechos fisiopatológicos: por un lado que metronidazol no actúa sobre el estadio de quiste de *Gi*, pudiendo precisar un segundo ciclo más tardío cuando los quistes previsiblemente se hayan transformado ya en trofozoitos. Por otro lado en la alta tasa de reinfección de este parásito.

Sin embargo no está bien establecida en la literatura la utilidad del uso repetido de metronidazol a la misma dosis estándar. Muñoz-Gutiérrez refiere una tasa de éxito con 2º ciclo de metronidazol en viajeros españoles con GI del 17%, si bien la muestra se reduce a 13 pacientes<sup>113</sup>. Algunos estudios establecen a priori el tratamiento inicial de *Gi* utilizando varios ciclos de metronidazol a dosis estándar, reportando una eficacia global en torno al 75%<sup>18,207</sup>, sin definir específicamente la utilidad aislada del segundo o sucesivos ciclos<sup>113</sup>.

Nuestro análisis de los resultados obtenidos en la fase retrospectiva, considerando el número de ciclos recibidos de metronidazol a dosis estándar, demuestra que según aumenta el número de ciclos recibidos disminuyen las posibilidades de éxito para cada ciclo, con una tasa de fracaso tras el 2º ciclo del 44% y tras el 3º ciclo del 75%; si bien la muestra de pacientes que han recibido 3 ciclos es muy pequeña para establecer conclusiones.

#### *- Dosis más alta del mismo fármaco*

Algunos estudios emplean metronidazol a dosis más altas para el tratamiento de la *Gi*, tanto en adultos<sup>201</sup> como en niños<sup>210</sup>. Las dosis habituales para la GI son 15 mg/kg/día repartidos en 3 dosis; para el tratamiento de gérmenes anaerobios se utiliza entre 30-40mg/kg/día según gravedad y para amebiasis hasta 50 mg/kg/día. Sin embargo para *Gi* están autorizados por la AEMPS rangos terapéuticos hasta una dosis de 40 mg/kg/día en niños y 500 mg/dosis/8 horas en adultos<sup>211</sup>. Se describen efectos adversos independientemente de la dosis, no existiendo estudios que comparen pautas para poder establecer si realmente los efectos adversos se asocian con las dosis más elevadas de metronidazol.

Aunque el uso de dosis altas de metronidazol es una opción terapéutica usada habitualmente en adultos<sup>203</sup>, se precisan más estudios en niños para establecer su seguridad<sup>77</sup>; sin embargo, las guías clínicas pediátricas más recientes comienzan ya a recomendarla cada vez más, como una opción al fracaso del primer ciclo de metronidazol a dosis estándar. En la encuesta realizada a los

## Discusión

profesionales sorprende que, en todos los niveles asistenciales, el empleo de altas dosis de entrada se está estableciendo y se utiliza ya por la cuarta parte de ellos.

En la fase prospectiva del estudio, durante la implementación de nuestro protocolo en la Unidad de Referencia Tropical Pediátrica, tras el fracaso del primer ciclo de metronidazol todos los pacientes recibieron un segundo ciclo a 40 mg/kg/día y 10 días de duración. En esta fase, analizando la eficacia del segundo ciclo de metronidazol a altas dosis, la tasa de fracaso terapéutico es del 20,7%, frente a la tasa de fracaso terapéutico encontrada en la fase previa usando un segundo ciclo de dosis estándar de metronidazol del 44%.

A la hora de valorar nuestra propuesta terapéutica tras fracasar el primer ciclo de metronidazol a dosis estándar, consideramos los resultados de la encuesta entre profesionales. Encontramos que mientras prácticamente todos han utilizado metronidazol alguna vez, sólo 31,5% han usado tinidazol, 5,4% albendazol y menos del 3% han usado alguna vez quinacrina, nitazoxanida o tiabendazol. Nunca han solicitado fármacos a través de Medicamentos Extranjeros: más del 90% de Pediatras generales hospitalarios y Pediatras de Atención Primaria, el 87,5% de gastroenterólogos pediátricos y el 66,7% de infectólogos pediátricos.

A raíz de lo expuesto, consideramos que un segundo ciclo de metronidazol a dosis mayores y con duración más prolongada, pueda resultar una opción válida en el manejo de los fracasos al primer ciclo; sobre todo en pacientes que han tolerado bien el primer ciclo. Metronidazol es un fármaco bien conocido por los clínicos de todos los niveles asistenciales y con escasos efectos secundarios en nuestra experiencia. Sin embargo consideramos, que no estarían indicados un 3º o 4º ciclo del mismo fármaco ya que las probabilidades de éxito disminuyen progresivamente. Es recomendable después fracaso al segundo ciclo de metronidazol, elegir un fármaco de una familia farmacológica diferente.

### *- Cambio a una familia farmacológica diferente*

Los datos publicados sobre los fármacos de segunda línea disponibles para GI son limitados, con escasos tamaños muestrales y raramente referidos a niños, no existiendo una recomendación clara sobre qué fármacos son considerados una buena alternativa terapéutica<sup>53</sup>. Como se ha mostrado en la introducción, los datos sobre eficacia para los para los diferentes grupos

farmacológicos son extrapolaciones de adultos<sup>69</sup>, y además la seguridad en la población pediátrica no está bien establecida.

Algunos fármacos no están reconocidos como medicamentos con actividad anti-giardíasis en las indicaciones nacionales, como es el caso de tinidazol. En la mayoría de fármacos, no está establecido en ficha técnica la edad mínima recomendada para su administración; como es el caso de metronidazol, tinidazol, nitazoxanida, mebendazol, paromomicina o furazolidona. Además muchos de ellos no están comercializados en nuestro país; nitazoxanida, quinacrina o furazolidona, y requieren ser solicitados a través de Medicamentos Extranjeros. Esto conlleva una dificultad añadida que puede repercutir en la decisión de uso por los profesionales. Hemos comprobado en la encuesta el alto porcentaje de médicos que nunca han solicitado fármacos a través del sistema de Medicamentos Extranjeros.

Respecto a las evidencias analizadas sobre las opciones terapéuticas alternativas a metronidazol; en el año 2012 se publica una revisión de la Biblioteca Cochrane (Granados y col.) que incluye 19 ensayos con 1817 pacientes, de los que 1.441 fueron niños. Se compara el tratamiento de metronidazol durante 5-10 días frente a los siguientes tratamientos: metronidazol en dosis única, tinidazol, albendazol, mebendazol y nitazoxanida; no incluyendo quinacrina entre los fármacos estudiados. En general los trabajos referidos presentan pequeño tamaño muestral y escasa información respecto a la metodología empleada.

El metanálisis concluye que 400 mg de **albendazol** una vez al día durante 5-10 días, presenta la misma efectividad que metronidazol, con menos efectos adversos y siendo un régimen de administración más sencillo. Para el resto de los fármacos estudiados no se encontró evidencia suficiente, especialmente por el escaso tamaño muestral, para poder comparar su eficacia frente a metronidazol<sup>34</sup>. Solaymani-Mohammadi en 2010 realiza un meta-análisis con 8 estudios y 900 pacientes comparando la efectividad de albendazol frente a metronidazol, concluyendo que albendazol resulta igualmente eficaz que metronidazol en pauta de 5 días, presentando menos efectos adversos y menor coste<sup>197</sup>. También se ha empleado albendazol en monodosis pero no se encuentra una eficacia tan elevada como con pautas de 5 días. Estudios que comparan tratamientos en monodosis encuentran mayor eficacia con tinidazol que con albendazol en

## Discusión

monodosis en niños, evidenciando una eficacia de sólo el 50-60% con albendazol en monodosis<sup>102-103</sup>.

Se ha demostrado que la resistencia de *Gi* a albendazol es inducible in vitro<sup>104</sup>, relacionándose esta resistencia con cambios en el citoesqueleto<sup>5,105</sup>. También han sido reconocidas resistencias en otros helmintos y protozoos, por mecanismos diferentes a los de las resistencias al metronidazol<sup>106</sup>.

La posibilidad de inducir resistencias a los fármacos antiparasitarios debe preocuparnos en ambas direcciones. El hecho de que el tratamiento con albendazol de la GI pueda inducir cepas resistentes tanto en este protozoo como a helmintos u otros protozoarios puede tener una importante repercusión en Salud Pública, dado que por ejemplo albendazol es primera elección junto a ivermectina para tratamiento de helmintos tisulares de la trascendencia de *Strongyloides stercoralis*.

Muchos países, además, tienen políticas antiparasitarias de erradicación periódica; siendo una de las pautas más habituales la administración de albendazol en dosis única cada 6 meses. Esta pauta es insuficiente para muchos parásitos; por ejemplo para *Gi*, y su indicación se está cuestionando en diferentes trabajos. Estas actuaciones también pueden tener un efecto deletéreo en sentido contrario, por la posibilidad de inducir resistencia de cepas de *Gi* a albendazol que puede hacer que este fármaco, sea cada vez menos eficaz para la GI.

La eficacia de **tiabendazol**, otro benzimidazol, no está tan bien establecida como la de albendazol, aunque en algunos estudios ha demostrado también su utilidad.

Respecto al resto de nitroimidazoles, estudios previos defendían similar eficacia comparados con albendazol<sup>34,197</sup>. Sin embargo, se ha comunicado que tinidazol, frente a metronidazol, ha demostrado presentar tasas de curación comparables<sup>87,200</sup> o incluso superiores<sup>102,212</sup>, entre el 90-100%. Escobedo, en un metanálisis que compara albendazol frente a tinidazol como tratamientos para la GI en el año 2005, y en el que incluye 5 estudios con 423 niños entre 1999 y 2003, concluye que tinidazol es más eficaz en la erradicación de la *Gi* que albendazol administrado tanto en monodosis como en pautas largas<sup>213</sup>.

Además de la eficacia descrita, la mayor vida media de **tinidazol** puede contribuir a una mayor tasa de efectos adversos comparado con metronidazol o albendazol<sup>34,85,102</sup>, pero la monodosis favorece un mejor cumplimiento terapéutico<sup>213</sup>. Tinidazol ha demostrado presentar resistencia cruzada con metronidazol<sup>5,79,83</sup>, lo que hace que su indicación más razonable sea como tratamiento de primera línea para GI, no como fármaco de rescate tras fracasar otro nitroimidazol. En España, metronidazol es un fármaco mucho más accesible y por tanto sigue siendo de primera elección para tratar GI en nuestro país, especialmente por su formulación para los niños; mientras que tinidazol no está disponible en solución.

Para **secnidazol** y **ornidazol** se han descrito altas tasas de eficacia (90-100% y 79-98%)<sup>87-90</sup>, y una larga vida media (11 h y 17-29 h respectivamente) que permite regímenes en monodosis y mejor cumplimiento. Algunos autores los proponen como una herramienta útil para monodosis en adultos, sin embargo hasta el momento los datos en niños son limitados por lo que no se recomienda su utilización hasta disponer de más información<sup>91</sup>.

La **furazolidona** está disponible en suspensión pediátrica, pero tiene una posología desfavorable con elevado volumen de suspensión y administración 4 veces al día<sup>92</sup>. Se ha publicado una eficacia ligeramente inferior a metronidazol, en torno al 80%<sup>69,92-94</sup>; y aunque se comunican efectos adversos<sup>69</sup>, en general es una droga bien tolerada<sup>95</sup>, pero no disponible actualmente en España.

La **nitazoxamida** ha demostrado en varios estudios in vitro una gran potencia como anti-giardiasis, siendo 2,5 veces más potente que albendazol y 50 veces más potente que metronidazol<sup>96</sup>. En la práctica clínica ha mostrado una eficacia erradicadora de *Gi* al menos tan efectiva como metronidazol descrita entre el 64-94%<sup>97-99</sup>, si bien otros estudios recientes refieren eficacia, en caso de GI refractarias a metronidazol, mucho menores, en torno al 40%<sup>101</sup>. Ha demostrado también ser más eficaz que el placebo en el tratamiento empírico de la diarrea intestinal<sup>100</sup>, al ser activa también frente a protozoos-amebas, *Cryptosporidium*, helmintos y algunas bacterias<sup>69</sup>. En general es un fármaco bien tolerado y está disponible en suspensión pediátrica a través de Medicamentos Extranjeros.

Con la aparición de otros fármacos con efecto anti-giardiasis como los nitroimidazoles, el uso de la **quinacrina** descendió y en muchos países llegó a dejar de comercializarse, sobre todo en relación a

## Discusión

los efectos adversos descritos clásicamente: náuseas, vómitos, mareo, cefalea, coloración amarillenta de piel u orina<sup>107-108</sup>, y un caso publicado de psicosis en un niño en relación a tratamiento anti-giardiasis<sup>109</sup>.

Sin embargo la eficacia descrita de quinacrina frente a GI es muy alta; por encima del 90% en la mayoría de las series<sup>88,101,112</sup>. Excepcionalmente algún trabajo encuentra eficacia más baja relacionada con intolerancia por vómitos en pacientes muy jóvenes. Craft describe 93% de eficacia en niños mayores pero sólo 53% en menores de 5 años<sup>92</sup>. A diferencia de otros fármacos antiparasitarios, es capaz de actuar también contra los quistes<sup>110</sup>, y ha demostrado ser eficaz incluso en pacientes con diarrea severa ya que su absorción intestinal se ve poco interferida<sup>69</sup>.

Recientemente, en relación con la preocupación creciente por la aparición de fracasos terapéuticos de *Gi* frente a nitroimidazoles, diferentes estudios han vuelto a valorar la quinacrina como fármaco anti-giardiasis efectivo. Aunque los estudios clásicos incluyen series mayores, los estudios más recientes que valoran la quinacrina como fármaco de rescate incluyen pocos pacientes tratados con este fármaco, incluyendo fundamentalmente en pacientes adultos<sup>112,114,148,203</sup> (ver *anexo 11*).

A pesar de que una publicación describe resistencia inducida para quinacrina en laboratorio<sup>111</sup>, los estudios en la práctica clínica siguen encontrando excelentes tasas de erradicación de la GI. Los trabajos más recientes no refieren efectos adversos tan frecuentes como los clásicos, y la mayoría de ellos son banales<sup>112-113</sup>. Un único estudio refiere un paciente con efecto adverso mayor por quinacrina, crisis convulsiva, que se relaciona con tratamiento combinado con metronidazol y quinacrina durante 21 días, produciéndose este efecto adverso el último día de tratamiento<sup>114</sup>.

Los estudios con pautas de quinacrina de 5-7 días asocian leves efectos secundarios<sup>112-113,115</sup>; aunque los datos disponibles, tanto de eficacia como de seguridad, son escasos, sobre todo en niños. Los trabajos recientes lo analizan como alternativa terapéutica del fracaso a otras líneas de tratamiento, si bien Escobedo y su equipo en Cuba han publicado varios estudios de quinacrina como fármaco de primera línea<sup>112,148</sup>. Los resultados de efectividad son muy altos incluso en fracasos previos a multi-fármacos, y aunque en la mayoría se había utilizado en combinación<sup>104,203,207</sup>, algunos muestran también buenos resultados en monoterapia<sup>112-113</sup>.

Actualmente se está realizando un estudio multicéntrico europeo para valorar quinacrina como alternativa frente a los fracasos terapéuticos; junto a la pauta de albendazol más metronidazol (TropNet.GiardRef)<sup>214</sup>.

El acceso a la quinacrina en muchos países sigue siendo difícil y es la causa por la que no se plantea como alternativa terapéutica en los fracasos<sup>101</sup>. En España se puede conseguir a través de Medicamentos Extranjeros. El número de pacientes recogidos en las publicaciones es escaso, aunque se incluyen algunos niños. Tenemos pocos datos sobre la seguridad y los efectos adversos, pero cabe destacar que los únicos efectos adversos graves descritos se plantean en relación a tratamientos combinados con metronidazol u otro nitroimidazol y en pautas largas, generalmente de 3 semanas. Los estudios con pautas de 5-7 días no presentan efectos adversos significativos.

Existen pocos estudios sobre la utilidad de **cloroquina** en el tratamiento de la GI, a pesar de haber sido descrita su utilidad desde el año 1946. Gords demostró en el año 1985 que los aislamientos de trofozoitos de *Gi* eran extremadamente sensibles a cloroquina (CMI < 1 mcg/ml)<sup>215</sup>, mostrándose posteriormente en otros trabajos más eficaz contra la *Gi* que metronidazol<sup>216</sup>. Las series clínicas disponibles tienen un tamaño muestral pequeño, entre 15- 61 pacientes, y describen una eficacia en la erradicación de *Gi* entre el 80- 88%<sup>72,202,217-218</sup>. Es un fármaco muy utilizado en niños y con seguridad bien conocida ya que se emplea ampliamente en el tratamiento de la Malaria. A pesar de estos datos, consideramos que no debe generalizarse su uso para el tratamiento de la GI, sobre todo en relación a co-infección con malaria, siendo necesario considerar el impacto del uso de cloroquina para la GI, en la resistencia del *Plasmodium* a cloroquina, especialmente *Plasmodium vivax*<sup>72</sup>.

#### - Regímenes de combinación de fármacos

Algunos autores recomiendan regímenes combinados en pacientes donde han fracasado otras opciones terapéuticas y en pacientes con inmunodeficiencias.

La información disponible en la literatura sobre terapia combinada es escasa. López-Vélez (2010) reporta 10 pacientes tratados con diferentes combinaciones de fármacos de segunda línea en cursos cortos con éxito<sup>203</sup>. Taylor (1987) utiliza metronidazol asociado a quinacrina con éxito, en un paciente inmunodeprimido donde habían fracasado varios ciclos de metronidazol, uno de



## Discusión

quinacrina y una asociación de inmunoglobulina con metronidazol<sup>219</sup>. En la misma línea Smith (1982) consigue la erradicación con metronidazol asociado a quinacrina en un paciente tras 7 ciclos de metronidazol o quinacrina aislados<sup>220</sup>, y Nash (2001) consigue la curación de 5 de 6 pacientes inmunodeprimidos tratados con quinacrina y metronidazol<sup>114</sup>. Cacopardo (1995) encontró mayor eficacia de la pauta de metronidazol más albendazol en 10 pacientes frente a albendazol en monoterapia, en un grupo de 10 pacientes<sup>221</sup>.

Más extenso es el trabajo de Mørch (2008), que estudia 38 adultos con GI refractaria a los tratamientos habituales; utilizando en primer lugar la pauta metronidazol más albendazol consiguiendo una tasa de curación del 79%. En los fracasos a esta terapia combinada, emplea paromomicina consiguiendo la erradicación en el 50% de los restantes. En 3 pacientes en los que aún no había sido erradicada la *Gi* administró metronidazol más quinacrina, en todos ellos con éxito. Speich (2013), dentro de su estudio en diferentes protozoos intestinales, trató con una combinación de nitazoxamida más albendazol a 19 niños con *Gi*, consiguiendo la curación en 11 de éstos (58%)<sup>103</sup>.

Muy poco se conoce de las pautas indicadas en los pacientes con inmunodeficiencias de base, especialmente en niños, si bien se insiste en la literatura en asegurar el tratamiento a este grupo, en el que probablemente una pauta combinada podría estar indicada<sup>77</sup>.

### *Protocolo de actuación terapéutica propuesto*

Con los datos disponibles en la literatura, resumidos en los puntos anteriores, y tras el análisis de los datos de la primera fase de nuestro estudio, elaboramos un protocolo de actuación terapéutica consensuado por todo el Servicio de Infectología Pediátrica y Patología Tropical y aprobado por la Dirección del Centro Hospitalario.

Después de la implementación de nuestro protocolo durante 3 años, los resultados obtenidos en tasas de erradicación de GI, adherencia y seguridad, han sido satisfactorias. La aceptación del protocolo tanto en tolerabilidad de los fármacos como de seguimiento clínico ha sido bien aceptada por los pacientes, con un alto grado de adherencia. Consideramos por tanto que es un buen protocolo de actuación diagnóstica-terapéutica para el manejo de la GI infantil, especialmente de *Gi* refractaria.

Como resultado último de este trabajo se elabora un Protocolo final, que proponemos como óptimo en el momento actual para el diagnóstico tratamiento y seguimiento de la GI en niños en nuestro medio. Este Protocolo final se ha elaborado analizando el conjunto de los resultados obtenidos en nuestro estudio tras la experiencia de 3 años de implementación; un mejor conocimiento en el manejo de la enfermedad y de los fármacos por parte de los profesionales y la literatura disponible.

Con todo esto hemos establecido un Protocolo definitivo que pretende orientar sobre la mejor pauta de búsqueda en heces de GI en los pacientes inmigrantes recientes o adoptados y el diagnóstico más rentable, usando las técnicas más eficientes con los niveles máximos de confirmación. Establecemos además la necesidad de tratamiento en los pacientes, el algoritmo farmacológico escalonado más óptimo para erradicar la enfermedad y la necesidad de seguimiento de los pacientes tratados.

El Protocolo de actuación diagnóstico-terapéutica propuesto, y extraído de nuestra experiencia, se detalla en el apartado de Aplicabilidad Clínica.

## LIMITACIONES

---

La primera fase del trabajo es un estudio retrospectivo-observacional y los pacientes han sido valorados por diferentes especialistas; sin embargo sí se aplicó un protocolo similar de tratamiento de la GI. Las pruebas realizadas por los diferentes pediatras y la aproximación diagnóstico-terapéutica pudieron variar muy poco entre los profesionales, un grupo pequeño y bien cohesionado.

El periodo de tiempo prolongado de estudio, 13 años, a pesar de no producir recambio de plantillas de facultativos, sí se contemplan cambios en la información cinética disponible sobre el manejo de la GI, especialmente en relación a los fármacos para los fracasos terapéuticos. Así, en la fase retrospectiva se utiliza metronidazol a dosis estándar y el protocolo habitual del servicio en los primeros años fue, en caso de fracaso del primer ciclo, repetir el fármaco a la misma dosis.

## Discusión

Cuando fue necesario recurrir a un fármaco de segunda línea se utilizaron en esta fase del estudio diferentes fármacos, según la disponibilidad y evidencias del momento.

El soporte informático para los datos de laboratorio fue modificado en el tiempo, estando disponibles en dos sistemas diferentes. En cuanto al diagnóstico, se han producido pequeñas modificaciones a lo largo de estos años en las técnicas de microbiología (concentración, etc...). La determinación del test de diagnóstico de GI por ICT fue introducido en el año 2008.

También el largo tiempo abarcado en el estudio, implica un cambio en el patrón de la Adopción Internacional, con diferente peso de los distintos países emisores a lo largo de los años, así como la facilidad de acceso a los fármacos alternativos, que se ha visto modificada durante el estudio.

La valoración de la clínica presenta un factor de subjetividad tanto por parte del paciente como del profesional. Además las diferentes comorbilidades que puede presentar la Adopción Internacional también dificultan la valoración de los síntomas como consecuencia de una única infección o patología.

Las características de la Unidad de Referencia a nivel nacional, hace que algunos pacientes inicien el estudio en nuestra consulta, pero completen el seguimiento de forma telefónica o en sus centros hospitalarios o de Atención Primaria, muchas veces en otras provincias. Esto supone una pérdida de pacientes inevitable que se solventa sólo parcialmente con seguimiento telefónico en la fase prospectiva. Del mismo modo, esto puede influir en la valoración de la prevalencia de la enfermedad, ya que a causa de estos pacientes que completan el estudio en su centro algunos pacientes tienen recogidas un número menor de muestras que el resto.

Respecto a la validación del protocolo, analizamos los resultados obtenidos de su aplicación, sin poder enfrentarlo a un comparador ya que no existe una Unidad similar en España que ofrezca un volumen de pacientes con *Gi* tan elevado, especialmente a la hora de valorar las *Gi* con fracaso a los tratamientos habituales.

En cuanto a la valoración nutricional, nos enfrentamos a importantes limitaciones. Por un lado desconocemos muchos datos previos sobre los pacientes; la mayor parte de datos sobre la situación socio-económica y nutricional previa (alimentación carential, acceso a agua segura,

prácticas culturales, deprivación afectiva), así como las condiciones de institucionalización previas. Igualmente desconocemos muchos datos del estado de salud y acceso a los cuidados de salud; incluso ocasionalmente la edad referida no se corresponde con la real. No conocemos tampoco datos para comparar los valores antropométricos o la velocidad de crecimiento con valores previos y no es posible evitar en la valoración las diferencias raciales que tienen los pacientes.

También desconocemos datos sobre la enfermedad estudiada, ya que no sabemos el tiempo de evolución de la enfermedad, la exposición a las reinfecciones, si ha recibido otros tratamientos previos, etc... ni conocemos datos antropométricos ni de desarrollo puberal (edad de la menarquia, etc...) previos para poder comparar.

Por último algunos factores posteriores a la llegada del menor: integración familiar y apego, patrón alimentario adaptativo, implicación de la familia adoptiva, etc también tienen gran influencia en la recuperación pondero-estatural. Todo esto hace muy difícil valorar la repercusión real que tiene la GI a nivel antropométrico.

Para poder compensar parcialmente estas limitaciones diseñamos el estudio en forma una cohorte de seguimiento que incluyera a adoptados con GI, y otros adoptados extraídos de la misma muestra, y a priori, expuestos igualmente al resto de los factores excepto en relación a la presencia de GI. Analizamos las diferencias en el “catch-up” con adoptados de la misma consulta que se diferencian sólo por presentar *Gi*, como único modo de poder comparar, con precaución, el peso real de esta infección respecto al resto de los factores. Un estudio con mayor control de estas variables de forma independiente, así como la posibilidad de un seguimiento a largo plazo permitiría una valoración más fiable de la repercusión sobre el peso. Por último, las condiciones de nuestro estudio, con pacientes de los que conocemos pocos datos previos, y las diferencias raciales, no nos permiten una valoración del neurodesarrollo de los niños.

Con respecto a la realización de una encuesta anónima a los profesionales, ésta implica unas limitaciones por sus mismas características. La elección de realizar o no la encuesta ya puede suponer un sesgo en cuanto al interés del profesional por la patología estudiada, quedando fuera de estudio aquellos profesionales con menor interés y, probablemente, menor conocimiento de la GI.

## Discusión

Del mismo modo, los encuestados contestan en base a los conocimientos que pueden evocar de memoria, si bien en la práctica clínica real el apoyo en referencias bibliográficas, guías, etc., es mayor, pudiendo esto influir en que el manejo real se ajuste más a las recomendaciones que lo inferido de la encuesta. Por otro lado, una encuesta inclina a los encuestados a responder con la “respuesta correcta” y no con la “respuesta real”. Si bien este sesgo se ha intentado solventar con el anonimato de la encuesta, probablemente no lo ha conseguido completamente.

## APLICABILIDAD CLÍNICA, EVOLUCIÓN DEL PROYECTO Y LÍNEAS FUTURAS

---



## APLICABILIDAD CLINICA

---

### **Propuesta de un Protocolo diagnóstico-terapéutico eficaz para manejo de giardiasis intestinal en niños**

El Protocolo propuesto, como producto final de nuestro trabajo, representa una opción óptima en el momento actual para el manejo diagnóstico-terapéutico de la GI en niños. A continuación se detallan las principales cuestiones que hemos respondido con nuestro estudio, que podrán implementarse en la práctica habitual y que tendrán por tanto impacto como aplicabilidad clínica novedosa. La versión final de nuestro protocolo se resume en el *anexo 13*.

### *Difusión del conocimiento de la repercusión de la giardiasis en la población infantil inmigrante*

Nuestro estudio se ha centrado en una población representativa de niños procedentes del extranjero, inmigrante reciente o adoptado internacional; de cara a extrapolar las conclusiones a la práctica clínica al grueso de la población infantil inmigrante que requiera asistencia sanitaria, tanto en Atención Primaria, como en Pediatría Hospitalaria, como en Unidades especializadas en la atención de pacientes inmigrantes.

Esta población con prevalencia elevada de GI, representa una carga importante de enfermedad en inmigrantes infantiles de reciente entrada en España, comparada con la autóctona; aún más si consideramos que, por las características de los pacientes y de los países de origen, estas infecciones lleven largo tiempo de evolución y sean consecuencia de reinfecciones frecuentes.

### *Definición de los pacientes con indicación terapéutica*

Nuestros hallazgos apoyan la opinión de la comunidad científica de la repercusión de la GI en el desarrollo pondero-estatural pediátrico. Aunque es posible que estudios prospectivos diseñados específicamente para evaluar la repercusión nutricional, puedan aproximar más exactamente los



#### Aplicabilidad clínica y líneas futuras

factores implicados; nuestro trabajo es capaz de asegurar el retraso en la nutrición y en el desarrollo pondero-estatural debidos a la GI.

La evidente diferencia entre los menores adoptados con GI y los adoptados sin GI, que partiendo de una situación nutricional basal similar, demuestran un patrón de recuperación pondero-estatural claramente diferente entre ambas poblaciones; con mayor incremento ponderal final en los pacientes infectados y con un retraso en la recuperación de la talla, con respecto a los pacientes no infectados.

La comparación entre los pacientes con GI refractaria a tratamiento de primera línea, frente a los respondedores a primer ciclo terapéutico; evidencia que la recuperación tanto en peso como en talla en el primer grupo, se retrasa con respecto al grupo de la GI sensible. Una vez erradicada la GI refractaria, se produce el cach-up similar aunque más tardío, con una elevada velocidad de crecimiento en el balance anual.

No hemos podido evaluar el impacto en la afectación del área del neuro-desarrollo; sin embargo las evidencias disponibles, muestran cada vez de forma más robusta una repercusión también a ese nivel de la GI crónica, que abre una de las líneas de investigación futuras de gran interés.

Una de las mayores aplicabilidades clínicas del estudio es que determina la “**población diana pediátrica**” con GI, susceptible de tratamiento sistemático. A diferencia de las recomendaciones clásicas en países con recursos, se establece una recomendación de **terapia universal** para todos los pacientes pediátricos con GI, independientemente de edad, presencia de síntomas u otros factores; ya que las consecuencias deletéreas de la infección no tratada son cada vez más evidentes y evitaríamos además la transmisibilidad.

#### *Técnicas diagnósticas para GI de elección y su valor en la clínica*

La microscopía sigue siendo el gold-estandar para el diagnóstico de GI, pero a la luz de nuestros resultados, una única serie de tres muestras de heces a días alternos tiene una Sensibilidad limitada, que no es suficiente en caso de una sospecha firme de GI. **La implementación rutinaria**

**de recogida de tres series de tres heces**, consigue una Sensibilidad de seguridad, que en casos de sospecha clínica, indica recoger un mayor número de muestras.

Se incluye como primicia el rol de la inmunocromatografía en el algoritmo diagnóstico-terapéutico; es el primer estudio en una muestra significativa de población infantil realizada en condiciones “reales” de práctica clínica que lo implementa. A pesar de la limitada Sensibilidad de nuestro test (*Certest Crypto-Giardia Combo Card Test*® (*Certest-Biotec*)), el elevado VPN obtenido en una población de esta prevalencia, hace que **la ICT tenga un rol válido como técnica de screening**, ya que un valor negativo corresponderá en alto porcentaje a un paciente sano.

### *Propuesta de un Algoritmo Terapéutico de utilidad clínica*

**Metronidazol se establece como fármaco de elección de primera línea para tratamiento de la GI pediátrica.** Es un fármaco seguro y con escasos efectos secundarios para GI en niños a las dosis habituales y recomendamos la pauta de 7 días; ya que la monodosis de metronidazol ha demostrado inferioridad en su eficacia erradicadora, y no encontramos evidencias de superioridad en pautas de inicio de 10 días.

Describimos por primera vez las **tasas reales de fracaso terapéutico de GI a metronidazol** en esta población usando la dosis estándar, uno de cada cuatro adoptados o inmigrantes, que justifica el apropiado seguimiento y **comprobación de la erradicación en todos los pacientes.**

Definimos el **segundo escalón terapéutico con metronidazol a altas dosis**, siempre que la tolerancia al primer ciclo fuese buena. Proponemos otras opciones terapéuticas en caso de co-infección por otros parásitos, seleccionando un fármaco antiparasitario que cubra el espectro aceptablemente de las especies aisladas, o bien una combinación de fármacos apropiada. En ese caso debe individualizarse el tratamiento y se recomienda consulta a un experto de Patología Tropical.

Como **fármaco de rescate para los fracasos terapéuticos se determinan de elección quinacrina**, aunque también son útiles, albendazol y nitazoxanida. El albendazol puede adquirirse en farmacias convencionales con envase de 60 comprimidos y considerable coste para los pacientes.

#### Aplicabilidad clínica y líneas futuras

Los otros dos fármacos deben solicitarse a través de Medicamentos Extranjeros. La tendencia creciente de fracaso terapéutico de la GI, no sólo a metronidazol si no a todas las familias farmaceuticas, el mayor conocimiento los fármacos antiparasitarios y la posibilidad de inducir resistencias a todos ellos; nos obliga a considerar que el manejo de los medicamentos disponibles para el tratamiento de parásitos, debe ser un espejo del realizado con los antibióticos en la práctica clínica, **estableciendo un uso racional de los fármacos antiparasitarios** para minimizar el desarrollo de resistencias en la comunidad.

Nitazoxanida y albendazol, antiparasitarios de amplio espectro, deben reservarse; ya que son eficaces y necesarios para tratar varios grupos de parásitos y algunos de relevancia clínica significativa como *Strongyloides stercoralis*, de primera elección. La utilización de estos fármacos de forma sistemática para una infección luminal como la GI puede hacer que a largo plazo las resistencias aumenten con impacto negativo a nivel de Salud Pública.

**Quinacrina es el fármaco seleccionado como terapia de 2º rescate a primer ciclo de meronidazol estándar y segundo ciclo de metronidazol a altas dosis y más prolongado.** Es un antiparasitario de espectro más reducido, sin interferencias en otras enfermedades, que ha caído en desuso como tratamiento antimalárico y con indicación actual prácticamente limitada como anti-giardiasis. Evidenciamos en nuestro estudio su altísima eficacia como fármaco de rescate, especialmente en casos donde fracasan otros grupos farmaceuticos; con eficacia erradicadora claramente superior a albendazol y nitazoxanida. Los efectos adversos descritos clásicamente para quinacrina están relacionados con tratamientos prolongados o combinados, y nuestra experiencia refleja excelente tolerancia, con efectos banales y transitorios. **Reservamos para 4ª línea albendazol**, con evidencia de eficacia y de seguridad en niños mayor que nitazoxanida en el momento actual, si bien ambas pueden ser una alternativa adecuada. Se elegirán uno de estos dos fármacos como 2ª o 3ª línea terapéutica en caso de co-infección que precise un antiparasitario de amplio espectro para cubrir diferentes patógenos.

La aplicabilidad clínica de este algoritmo terapéutico impactará sin duda en la práctica diaria y procurará un uso racional de los antiparasitarios en nuestro medio.

### *Recomendaciones de seguridad en el seguimiento de la giardiasis intestinal*

La importancia de la infección por GI no diagnosticada, incluso asintomática, y la elevada tasa de fracasos terapéuticos demostrada, aconsejan realizar en la práctica clínica de forma sistemática la **comprobación de la erradicación de *Gi* en todos los pacientes**, que proponemos realizar en dos tiempos y si hubiese persistencia de síntomas, recoger mayor número de muestras.

Esta actuación persigue reducir el número de pacientes infradiagnosticados, por la importancia que tiene la GI crónica en la salud general de los niños; debiendo incluir esta actuación en las guías médicas de seguimiento de todos pacientes pediátricos, que en la actualidad no se realiza.

### *Sensibilización mediante encuesta de actuación de profesionales*

La encuesta realizada en este trabajo ha sido sin duda de gran utilidad, evidenciando el amplio conocimiento de metronidazol por los profesionales para tratamiento de GI; pero con un escaso conocimiento de la actuación en caso de resistencia o de uso de las otras familias farmacéuticas.

La encuesta también transmite la actuación establecida en los profesionales sanitarios de todos los ámbitos, en relación al recorte de pacientes subsidiarios de tratamiento de GI identificada; incluyendo aquellos con factores de riesgo o convivientes de familiares con factores de riesgo o recién llegados de áreas endémicas.

La publicación de la encuesta procurará la **sensibilización de los profesionales sanitarios sobre de la importancia de la enfermedad**, la relevancia de tratar a todos los pacientes y de conocer los predispuestos a sufrir una GI con mayor repercusión clínica; y su implicación en la búsqueda activa de factores de riesgo en caso de mala respuesta al tratamiento.

En la encuesta entre profesionales se ha objetivado también un nivel de seguimiento tras el tratamiento muy bajo, sobre todo en caso de los pacientes sin síntomas. Consideramos por tanto importante también nuestro trabajo aplicable, para la concienciación de la correcta actuación entre los profesionales.

## Impacto de los resultados del estudio en Salud Pública

La OMS ha reconocido la GI como un problema importante de Salud Pública mundial y por ello la ha incluido dentro del listado de las Enfermedades Olvidadas; por su importante prevalencia y repercusión en la salud general, por su impacto en la nutrición y en la talla diana y en el nivel definitivo alcanzado de neurodesarrollo especialmente en población infantil. Valorando la escasa información disponible en la población pediátrica, consideramos nuestro estudio de gran utilidad en el ámbito de la Salud Pública.

El desarrollo de resistencias farmacológicas a los antiparasitarios comienza ahora a conocerse, pero parece tener mayor importancia que la atribuida hasta el momento; y aunque no se sabe qué porcentaje de la refractariedad al tratamiento se debe directamente al desarrollo de resistencias, cada vez se conocen más mecanismos de éstas. Especialmente importante es el reciente concepto de resistencias inducibles como las que hemos descrito para albendazol, por el uso indiscriminado del fármaco; igual que de otros antiparasitarios. Esto nos hace plantearnos seriamente la política farmacológica utilizada con los antiparasitarios, sugiriendo que debe establecerse, al igual que con los antibióticos, una política de uso racional, evitando la utilización de antiparasitarios de amplio espectro de entrada, práctica establecida hasta el momento en muchas situaciones. Por eso la **importancia de establecer un protocolo que priorice el uso de fármacos anti-giardíasis de espectro reducido para tratamiento de GI, como metronidazol en dos tiempos y de rescate quinacrina**, reservando el uso de antiparasitarios de amplio espectro como nitazoxanida o albendazol para parasitaciones tisulares graves.

Consideramos por tanto muy importante la repercusión del cambio de actuación propuesta, no sólo a nivel individual en la salud de los pacientes, si no también a nivel de Salud Pública. Los resultados obtenidos en esta serie de gran tamaño muestral de una población pediátrica seleccionada, son robustos y respaldados por una exhaustiva revisión de la literatura. Las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas que proponemos son pioneras y tendrán impacto en la salud en esta población integrada en nuestro medio y con una evidente aplicabilidad que puede implementarse en las áreas endémicas con pocos recursos; pero que puede igualmente aplicarse y beneficiar a la giardiasis intestinal de los niños autóctonos.

El mayor impacto en materia de Salud Pública nacional es sin duda el concepto de **la necesidad de la erradicación de la GI en la población pediátrica en nuestro medio**. La implementación en la clínica diaria de las actuaciones propuestas de diagnóstico, tratamiento y uso racional de antiparasitarios en los fracasos terapéuticos; así como asegurar mediante el seguimiento la erradicación de la *Gi* en guarderías, colegios, centros de menores etc; tendrán un beneficio palpable en la salud poblacional de los menores autóctonos y con una prevención ampliable a toda la sociedad.

## ***Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal en niños.***

Versión mayo 2016

*Este protocolo es aplicable a cualquier paciente procedente de Adopción Internacional o Inmigrante Reciente, con o sin síntomas de GI, o cualquier otro paciente autóctono, en cualquier momento que presente clínica compatible o sospechosa de GI.*

### **DIAGNÓSTICO:**

Se recogerán inicialmente 3 muestras de heces en días alternos y se realizará el estudio microbiológico en todas ellas; si es posible realizar además la ICT.

En casos de alta sospecha clínica se repetirá hasta 3 series de 3 heces en días alternos; puede precisar más series si persiste la sospecha clínica.

Se considerará positiva tanto la visualización de quistes o trofozoitos de *Gi* en heces o un resultado de ICT positivo.

**TRATAMIENTO:** se tratarán **TODOS LOS PACIENTES** en los que se evidencie *Giardia intestinalis*, incluso los asintomáticos sin factores de riesgo, según la siguiente pauta:

METRONIDAZOL 15 mg/kg/día c/8 horas (7 días)



METRONIDAZOL 40 mg/kg/día c/8h (10 días)



QUINACRINA 6 mg/kg/día c/8h (7 días) (ME)\*



ALBENDAZOL 200 mg (< 2 años) o 400 mg (> 2 años) c/24 horas (5 días)

**SEGUIMIENTO:** se considera erradicada la *Gi* si se comprueban heces negativas 15 días post-tratamiento y 2 meses después por visualización directa +/- antígeno. Puede precisar más muestras de seguimiento si persiste sintomatología clínica. En caso de refractariedad al tratamiento valorar déficit de inmunoglobulinas, VIH, celiaquía.

\*ME: Medicamentos Extranjeros

## EVOLUCIÓN DEL PROYECTO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

---

Nuestro trabajo deja patente el peso de la GI en la población infantil, con elevada tasa de fracasos terapéuticos a los tratamientos habituales; evidenciando el escaso manejo de los fármacos de segunda línea por los profesionales sanitarios que tratan a los niños con GI, y los escasos datos disponibles en la bibliografía a este respecto referente a población pediátrica.

La realización de nuestro estudio, pionero en un tamaño muestral muy representativo de pacientes pediátricos, y la elaboración del protocolo propuesto, es un paso significativo para el manejo en un futuro cercano de este grupo de población; avalado por las diferentes actuaciones de difusión ya realizadas de nuestros datos y de nuestro protocolo en Congresos y Jornadas nacionales e internacionales.

En vista de la necesidad de un mayor conocimiento de esta patología en la población pediátrica, especialmente en el área de los fracasos terapéuticos y los tratamientos alternativos, hemos abordado en el último periodo del trabajo un enfoque más ambicioso y con este objetivo hemos creado, en el año 2015, de la **Red Nacional para el Diagnóstico, Tipificación Genética y Actuaciones Terapéuticas de la Giardiasis Infantil: redGIp**.

La redGIp tiene como objetivos principales aumentar el conocimiento de la GI en España, con datos validados en la población pediátrica. Como pilares fundamentales de su metodología pretende integrar todos los niveles asistenciales, muy especialmente a la Atención Primaria, ya que es responsable de la atención del mayor volumen de niños y hasta el momento con poca participación en la elaboración de guías o protocolos.

La redGIp pretende ser un engranaje entre la clínica y la investigación, con la creación de Grupos de Trabajo de profesionales de todas las competencias que trabajen conjuntamente según áreas de interés. Hasta el momento, las principales líneas de trabajo establecidas son:

1) **Epidemiología y genotipado:** Para establecer cuál es la prevalencia real de GI en nuestra población, autóctona o inmigrante. Se analiza también la distribución de los diferentes genotipos



#### Aplicabilidad clínica y líneas futuras

en nuestra geografía; caracterización genotípica y su relación con manifestaciones clínicas y respuesta terapéutica; tratamiento en grupos de riesgo; repercusión a largo plazo de la infección sintomática o asintomática y valoración del impacto en el neuro-desarrollo; utilidad de técnicas diagnósticas y su uso eficiente; determinación de factores de riesgo para el fracaso terapéutico y alternativas de tratamiento en la población infantil.

2) **Difusión a todos los profesionales:** como próxima actuación durante 2016 se pondrá en marcha una base de datos nacional de GI refractaria al tratamiento, retrospectiva y prospectiva, para estudiar los fármacos de segunda línea en la población pediátrica. Esta Red ha recibido ya el respaldo de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (*anexo 10*).

3) **Plataforma nacional de investigación:** Establecerla para facilitar el conocimiento, intercambio de información entre profesionales y desarrollo de planes de investigación en GI, que permita obtener datos válidos en población pediátrica que facilite la adecuación permanente de guías clínicas pediátricas, y, como fin último, mejorar la atención de los niños con GI.

4) **Desarrollar un sistema de análisis de los impactos beneficiosos en el ámbito de la Salud Pública** tras las actuaciones de la redGIp y el traslado de la aplicabilidad en países endémicos con escasos recursos.

## CONCLUSIONES

---



1.- La giardiasis intestinal es un problema prevalente de salud en la población infantil y de distribución universal. En nuestro estudio se demuestra que es una patología frecuente, que diagnosticamos en el 9% de la población de menores inmigrantes recientes o de programas de adopción internacional a nuestro entorno.

2.- Más de un tercio de los niños infectados por *Giardia intestinalis* no presentan síntomas ni alteraciones analíticas que nos hagan sospecharla. Encontramos en nuestro trabajo una prevalencia de diarrea, en torno al 40% de los casos, menor que la referida en otras series, que podría estar en relación, con reinfecciones o infecciones crónicas de larga evolución. Los niños con giardiasis intestinal con mayor expresividad clínica provienen, con mayor frecuencia de un ambiente institucionalizado y presentan más frecuentemente anemia y ferropenia.

3.- El análisis clásico de una serie de 3 heces de días alternos por observación microscópica deja un porcentaje inaceptable de niños infectados sin diagnosticar. Confirmamos con nuestro estudio que la rentabilidad de la microscopía mejora al aumentar el número de muestras analizadas. Recomendamos, por tanto, al menos 3 series de 3 muestras de heces alternas, es decir 9 muestras, si existe sospecha clínica.

4.- El antígeno de *Giardia intestinalis* en heces, presenta baja Sensibilidad con elevado valor predictivo negativo en un contexto epidemiológico de prevalencia media de giardiasis intestinal. Destacamos su utilidad para el diagnóstico de esta enfermedad en poblaciones de prevalencia similar a la estudiada. Recomendamos su empleo en consultas de Atención Primaria o Especializada que atiende población infantil originaria de zonas endémicas, como adoptados internacionales o inmigrantes recientes. En situaciones en las que se estime mayor prevalencia que la habitual en nuestro medio, como en brotes epidémicos o poblaciones con alta sospecha clínica, no debe sustituir a la microscopía, pero es un complemento útil para aumentar la Sensibilidad del diagnóstico.

## Conclusiones

5. Nuestro estudio evidencia que, una vez erradicada la giardiasis, la recuperación de los índices nutricionales es significativamente mayor en el grupo de niños adoptados infectados al compararlos con los adoptados no infectados; probablemente en relación con el impacto nutricional mantenido por la parasitación intestinal crónica.

6.- No encontramos criterios capaces de seleccionar a los pacientes con *Gi* susceptibles a tratamiento, ya que evidenciamos repercusión nutricional en toda la muestra, sin incidir especialmente en niños menores de 2 años ni en pacientes sintomáticos. Valorando el impacto que demostramos sobre el desarrollo pondero-estatural y lo publicado sobre la afectación en el neurodesarrollo, consideramos que deben tratarse todos los niños diagnosticados de giardiasis intestinal.

7.- Nuestro estudio evidencia, una tasa elevada de fracaso terapéutico de la giardiasis intestinal al tratamiento de elección con metronidazol, en una muestra de población infantil inmigrante, uno de cada 4 niños parasitados. Los pacientes sintomáticos o co-infectados con otros parásitos patógenos, especialmente con *Hymenolepis nana*, tienen mayor riesgo de presentar giardiasis resistente a metronidazol. La zona geográfica de origen determina el riesgo de presentar giardiasis refractaria. Los niños de América Latina y Caribe y los de Asia presentan tres veces más riesgo de refractariedad que los provenientes de Europa del Este.

8.- Los pacientes infectados por cepas de *Giardia intestinalis* refractarias a los tratamientos de primera línea, presentan tras la erradicación, un retraso en conseguir el “catch-up” de peso y talla comparado con la recuperación nutricional de los niños infectados por cepas sensibles; pero finalmente muestran una recuperación pondero-estatural incluso de mayor magnitud y una elevada velocidad de crecimiento anual, que pueda estar en relación probablemente con

la afectación nutricional crónica por un mayor tiempo de infección. Recomendamos por tanto justificado comprobar la erradicación sistemática en todos los pacientes en nuestro medio.

9.- La encuesta de profesionales ha sido de gran utilidad; evidenciando que metronidazol sigue siendo el fármaco más utilizado y más difundido entre los profesionales sanitarios para el tratamiento de la giardiasis intestinal infantil. El conocimiento y la experiencia de los médicos de los fármacos de segunda línea para la población pediátrica con sospecha de giardiasis intestinal son muy limitados. El análisis de la actitud terapéutica en intención de tratar de los profesionales, señala un importante volumen de pacientes infradiagnosticados e infratratados, incluyendo a los grupos de riesgo; la actitud diagnóstica muestra escasa insistencia para aislar *Giardia intestinalis* y menor aún para demostrar la erradicación del parásito. Dado las potenciales consecuencias descritas para la salud infantil, consideramos imprescindibles actuaciones de sensibilización dirigidas a los profesionales implicados, en relación a la importancia de la detección de los casos, tratamiento correcto y comprobación sistemática de la erradicación.

10.- Nuestro trabajo demuestra que **metronidazol** sigue siendo el fármaco de primera elección para el tratamiento de la giardiasis intestinal en niños. **Quinacrina** es un medicamento de segunda línea para la giardiasis intestinal refractaria a terapia estándar, con excelente perfil de eficacia erradicadora, y en nuestra experiencia, con buena tolerancia, cumplimiento y seguridad en niños. El protocolo evaluado y propuesto en este estudio, de uso escalonado de: **metronidazol, metronidazol plus y quinacrina** consigue la erradicación de la *Giardia intestinalis* en todos los pacientes; procurando así un uso racional de los antiparasitarios y permitiendo reservar albendazol y nitazoxanida, de más amplio espectro, para parasitaciones graves tisulares.

## Conclusiones

11.- El abordaje propuesto para la giardiasis intestinal en nuestro medio, de **tratamiento a todos los pacientes, comprobación de la erradicación y utilización de fármacos anti giardiáticos de espectro reducido**, puede ser determinante en Salud Pública, con un importante descenso de la carga de enfermedad y de su repercusión deletérea a largo plazo en la población infantil. El uso racional de los fármacos antiparasitarios, repercutirá con una disminución de las resistencias farmacológicas en ésta y otras infecciones parasitarias. Por ello nuestra recomendación de investigar exhaustivamente la existencia del parásito y confirmar su erradicación, aporta un beneficio evitando la diseminación a la población pediátrica y secundariamente a la población general.

12.- Las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas que proponemos son pioneras y tendrán impacto en la Salud Pública Internacional; pues son aplicables también para las áreas endémicas con escasos recursos, donde la giardiasis intestinal prevalente y con frecuencia crónica produce una gran repercusión en la nutrición, en la talla diana y en nivel definitivo de neurodesarrollo. Nuestras recomendaciones por tanto son útiles y beneficiarán al manejo y transmisibilidad de la giardiasis intestinal de los países más pobres.

13.- La investigación en población pediátrica, con acceso a la determinación genotípica de las cepas de *Giardia intestinalis*, podrá establecer cuál es la prevalencia real de la giardiasis intestinal refractaria a tratamiento en nuestro medio así como su mecanismo de resistencia; esta es la primera línea de investigación abierta tras este trabajo. Trabajos nacionales prospectivos en red (redGIp), en población pediátrica que analicen la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los fármacos de segunda línea en los niños es la otra puerta que dejamos abierta a la investigación con nuestro trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

---





## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Dobell C. The Discovery of the Intestinal Protozoa of Man. *Proc R Soc Med*. 1920;13(Sect Hist Med):1–15.
2. Craun GF. Waterborne giardiasis in the United States: a review. *Am J Public Health*. 1979;69(8):817–9.
3. Jephcott AE, Begg NT, Baker IA. Outbreak of giardiasis associated with mains water in the United Kingdom. *Lancet Lond Engl*. 1986 29;1(8483):730–2.
4. Savioli L, Smith H, Thompson A. Giardia and Cryptosporidium join the “Neglected Diseases Initiative.” *Trends Parasitol*. 2006;22(5):203–8.
5. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev*. 2001 ;14(1):150–64.
6. WHO. The World Health Report - 1996, Fighting Disease Fostering Development. 1996. ISBN 92 4156182 3. Disponible en: [www.who.int/whr/1996/en/whr96\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/whr/1996/en/whr96_en.pdf?ua=1). Acceso: abril 2016.
7. Ekdahl K, Andersson Y. Imported giardiasis: impact of international travel, immigration, and adoption. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(6):825–30.
8. Boletín Oficial del Estado. BOE núm 65, del 17 de marzo del 2015. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo (Referencia BOE-A-2015-2837). Disponible en <http://www.boe.es/txt.php?id=BOE-A-2015-2837> . Acceso: abril 2016.
9. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2011 ;24(1):110–40.
10. Pickering L. Giardia lamblia (Giardiasis). En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* S Long. 3th ed. Churchill Livingstone Elsevier, London; p. 1241–4. 2012, ISBN 9781437727029.
11. Chakarova B. Comparative evaluation of the diagnostic methods for detection of Giardia intestinalis in human fecal samples. *Trakia J Sci*. 2010;8(2):174–9.
12. Cardona GA, Carabin H, Goñi P, Arriola L, Robinson G, Fernández-Crespo JC, et al. Identification and molecular characterization of Cryptosporidium and Giardia in children and cattle populations from the province of Álava, North of Spain. *Sci Total Environ*. 2011 15;412–413:101–8.
13. Muhsen K, Levine MM. A systematic review and meta-analysis of the association between Giardia lamblia and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 ;55 Suppl 4:S271–93.
14. Novak-Weekley S, Leber AL. Intestinal and Urogenital Parasites. En: *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. American Society for Microbiology; 2409. 2011 ASM Press. Washinton. ISBN: 978-1-55581-678-0.

## Bibliografía

15. Ryan U, Cacciò SM. Zoonotic potential of *Giardia*. *Int J Parasitol*. 2013;43(12-13):943–56.
16. Bénéré E, VAN Assche T, Cos P, Maes L. Variation in growth and drug susceptibility among *Giardia duodenalis* assemblages A, B and E in axenic in vitro culture and in the gerbil model. *Parasitology*. 2011 ;138(11):1354–61.
17. Solaymani-Mohammadi S, Singer SM. Host immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011 1;187(7):3769–75.
18. Robertson LJ, Hanevik K, Escobedo AA, Mørch K, Langeland N. Giardiasis--why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol*. 2010;26(2):75–82.
19. Sahagún J, Clavel A, Goñi P, Seral C, Llorente MT, Castillo FJ, et al. Correlation between the presence of symptoms and the *Giardia duodenalis* genotype. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2008;27(1):81–3.
20. Requena-Méndez A, Goñi P, Lóbez S, Oliveira I, Aldasoro E, Valls M-E, et al. A family cluster of giardiasis with variable treatment responses: refractory giardiasis in a family after a trip to India. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20(2):O135–8.
21. Yadav P, Tak V, Mirdha BR, Makharia GK. Refractory giardiasis: a molecular appraisal from a tertiary care centre in India. *Indian J Med Microbiol*. 2014;32(4):378–82.
22. Chandy C. Nelson J..Capítulo 279. Giardiasis y balantiadisis.En: Nelson Tratado de Pediatría. 18º ed. p. 1462–4. Elsevier, Barcelona. ISBN: 978-84-8086-418-3.
23. Carmena D, Aguinagalde X, Zigorraga C, Fernández-Crespo J c., Ocio J a. Presence of *Giardia* cysts and *Cryptosporidium* oocysts in drinking water supplies in northern Spain. *J Appl Microbiol*. 2007 1;102(3):619–29.
24. Ankarklev J, Jerlström-Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svärd SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nat Rev Microbiol*. 2010 ;8(6):413–22.
25. Overturf GD. Endemic giardiasis in the United States--role of the daycare center. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994;18(5):764–5.
26. Mahmud MA, Chappell CL, Hossain MM, Huang DB, Habib M, DuPont HL. Impact of breast-feeding on *Giardia lamblia* infections in Bilbeis, Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(3):257–60.
27. McDowall RM, Peregrine AS, Leonard EK, Lacombe C, Lake M, Rebelo AR, et al. Evaluation of the zoonotic potential of *Giardia duodenalis* in fecal samples from dogs and cats in Ontario. *Can Vet J Rev Vét Can*. 2011;52(12):1329–33.
28. Bouzid M, Halai K, Jeffreys D, Hunter PR. The prevalence of *Giardia* infection in dogs and cats, a systematic review and meta-analysis of prevalence studies from stool samples. *Vet Parasitol*. 2015 30;207(3-4):181–202.
29. Olson ME, Ceri H, Morck DW. *Giardia* vaccination. *Parasitol Today Pers Ed*. 2000;16(5):213–7.

30. Stein JE, Radecki SV, Lappin MR. Efficacy of Giardia vaccination in the treatment of giardiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 1;222(11):1548–51.
31. Uehlinger FD, O'Handley RM, Greenwood SJ, Guselle NJ, Gabor LJ, Van Velsen CM, et al. Efficacy of vaccination in preventing giardiasis in calves. *Vet Parasitol*. 2007 15;146(1-2):182–8.
32. Müller N, von Allmen N. Recent insights into the mucosal reactions associated with Giardia lamblia infections. *Int J Parasitol*. 2005;35(13):1339–47.
33. Halliez MCM, Buret AG. Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. *World J Gastroenterol*. 2013 21;19(47):8974–85.
34. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Disponible en : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007787.pub2/>. Acceso: mayo 2016.
35. Chacón N. Jiménez, J.C. Giardiasis como causa de Diarrea en el Viajero. *Ant e Inf* 2010; Vol 16, N°1-4, pp. 15-24
36. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 15;46(10):1547–54.
37. Stark D, Barratt JLN, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(4):634–50.
38. Roxstrom-Lindsquist K., Palm D., Reiner D., Ringquist E., Svard SG. Giardia immunity-an update. *TRENDS in Parasitology*. 2006 22(1) pag 26-31. Disponible en <http://hdl.handle.net/10261/36898>. Acceso abril 2016.
39. Al-Mekhlafi MSH, Azlin M, Nor Aini U, Shaik A, Sa'iah A, Fatmah MS, et al. Giardiasis as a predictor of childhood malnutrition in Orang Asli children in Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99(9):686–91.
40. Thompson RC. Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. *Int J Parasitol*. 2000;30(12-13):1259–67.
41. Leder K. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of giardiasis. *UptoDate* . (Ed.)2014. Últ update. Leder K. 2015; Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-giardiasis?source=searchresult&search=epidemiology+clinical+manifestation+giardiasis&selectedTitle=1%7E82>. Acceso: marzo 2016.
42. Chester AC, MacMurray FG, Restifo MD, Mann O. Giardiasis as a chronic disease. *Dig Dis Sci*. 1985 ;30(3):215–8.
43. Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, et al. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection. *J Infect*. 2007;55(6):524–30.

## Bibliografía

44. Rana SV, Bhasin DK, Vinayak VK. Lactose hydrogen breath test in Giardia lamblia-positive patients. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(2):259–61.
45. Nantes O, Zozaya JM, Prieto C, Belouqui R, Arín A. [General malaise and diarrhea as the main manifestations of Giardia lamblia infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(9):558–60.
46. Sackey M-E, Weigel MM, Armijos RX. Predictors and nutritional consequences of intestinal parasitic infections in rural Ecuadorian children. *J Trop Pediatr*. 2003; 49(1):17–23.
47. Onis M de. Child Growth and Development. En: MPH RDSM, MD MWB, editors. *Nutrition and Health in Developing Countries* [Internet]. Humana Press; 2001 . p. 71–91. (Nutrition  $\diamond$  and  $\diamond$  Health). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-225-8\\_4](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59259-225-8_4). Acceso: abril 2016.
48. Caulfield LE, Richard SA, Black RE. Undernutrition as an Underlying Cause of Malaria Morbidity and Mortality in Children Less Than Five Years Old. 2004 Aug . Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3766/>. Acceso abril 2016.
49. Shrimpton R, Victora CG, de Onis M, Lima RC, Blössner M, Clugston G. Worldwide timing of growth faltering: implications for nutritional interventions. *Pediatrics*. 2001; 107(5):E75.
50. Hoddinott J, Behrman JR, Maluccio JA, Melgar P, Quisumbing AR, Ramirez-Zea M, et al. Adult consequences of growth failure in early childhood<sup>123</sup>. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(5):1170–8.
51. Caulfield LE, Richard SA, Rivera JA, Musgrove P, Black RE. Stunting, Wasting, and Micronutrient Deficiency Disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries* [Internet]. 2nd ed. Washington (DC): World Bank; 2006 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11761/>. Acceso: abril 2016.
52. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet Lond Engl*. 2007 6;369(9555):60–70.
53. Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet Lond Engl*. 2002 16;359(9306):564–71.
54. Martorell R. The nature of child malnutrition and its long-term implications. *Food Nutr Bull*. 1999 1;20(3):288–92.
55. Beasley NM, Hall A, Tomkins AM, Donnelly C, Ntimbwa P, Kivuga J, et al. The health of enrolled and non enrolled children of school age in Tanga, Tanzania. *Acta Trop*. 2000 2;76(3):223–9.
56. Ivanovic DM, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Leyton BD, Ivanovic RM. Scholastic achievement: a multivariate analysis of nutritional, intellectual, socioeconomic, sociocultural, familial, and demographic variables in Chilean school-age children. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2004; 20(10):878–89.
57. Ackland FM, Preece MA. Catch-up growth. *Pediatrician*. 1987;14(4):226–33.
58. Adair LS. Filipino children exhibit catch-Up growth from age 2 to 12 years. *J Nutr*. 1999; 129(6):1140–8.

59. Mendez MA, Adair LS. Severity and Timing of Stunting in the First Two Years of Life Affect Performance on Cognitive Tests in Late Childhood. *J Nutr.* 1999 1;129(8):1555–62.
60. Checkley W, Epstein LD, Gilman RH, Cabrera L, Black RE. Effects of Acute Diarrhea on Linear Growth in Peruvian Children. *Am J Epidemiol.* 2003 15;157(2):166–75.
61. Onis M de. Commentary: Socioeconomic inequalities and child growth. *Int J Epidemiol.* 2003 1;32(4):503–5.
62. Martorell R, Khan LK, Schroeder DG. Reversibility of stunting: epidemiological findings in children from developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48 Suppl 1:S45–57.
63. Golden MH. Is complete catch-up possible for stunted malnourished children? *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48 Suppl 1:S58–70; discussion S71.
64. Kulin HE, Bwibo N, Mutie D, Santner SJ. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36(3):527–36.
65. Crookston BT, Penny ME, Alder SC, Dickerson TT, Merrill RM, Stanford JB, et al. Children who recover from early stunting and children who are not stunted demonstrate similar levels of cognition. *J Nutr.* 2010; 140(11):1996–2001.
66. P Deplazes, LS Garcia, RY Shimizu. Specimen collection, transport, and processing: Parasitology. In: *Manual of clinical microbiology* Murray PA. 9th edition. 2007. p. 1995–2012. ISBN: 978-1555813710.
67. Guillem Prats. Pruebas inmunológicas. In: *Microbiología clínica*. 1º ed. Editorial Médica Panamericana; Madrid. 2005. p. 157–85. ISBN: 84-7903-971-X.
68. CDC - DPDx - Diagnostic Procedures - Stool Specimens - Detection of Parasite Antigens [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticProcedures/stool/antigendetection.html>. Acceso: febrero 2016.
69. Gardner TB, Hill DR. Treatment of Giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(1):114–28.
70. Schneider J. [Treatment of giardiasis (lamblasis) by metronidazole]. *Bull Société Pathol Exot Ses Fil.* 1961; 54:84–95.
71. Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol.* 2002; 18(3):95–7.
72. Escobedo AA, Almirall P, Cimerman S, Lalle M, Pacheco F, Acanda CZ, et al. Chloroquine: An Old Drug with New Perspective Against Giardiasis. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* 2015;10(2):134–41.
73. Pasupuleti V, Escobedo AA, Deshpande A, Thota P, Roman Y, Hernandez AV. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(3):e2733.
74. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2003 1;21(10):579–94.

## Bibliografía

75. Kimberlin DW, Brandy MT, Jackson MA, Long SS. *Giardia intestinalis* (formerly *Giardia lamblia* and *Giardia duodenalis*) infections. En: Red Book:2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th. 353AD. ISBN-13: 978-1581109269
76. Cañete R, Escobedo AA, González ME, Almirall P, Cantelar N. A randomized, controlled, open-label trial of a single day of mebendazole versus a single dose of tinidazole in the treatment of giardiasis in children. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(11):2131–6.
77. Muñoz F.M. Treatment and prevention of giardiasis. En: UptoDate, 2014. Weller P.F. Kaplan S.L. (ed). Última actualización:. 2015. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-giardiasis?source=search&result&search=treatment+and+prevention+of+giardiasis&selectedTitle=1%7E82>. Acceso: abril 2016);
78. Escobedo AA, Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 ;8(12):1885–902.
79. Lalle M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10(4):283–94.
80. Nabarro LEB, Lever RA, Armstrong M, Chiodini PL. Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008–2013. *Clin Microbiol Infect.* 2015 1;21(8):791–6.
81. Monis PT, Thompson RCA. *Cryptosporidium* and *Giardia*-zoonoses: fact or fiction? *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2003; 3(4):233–44.
82. Wright JM, Dunn LA, Upcroft P, Upcroft JA. Efficacy of anti-giardial drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2(6):529–41.
83. Upcroft JA, Upcroft P. Drug susceptibility testing of anaerobic protozoa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(6):1810–4.
84. Tinidazol. *Pediamecum*. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Tinidazol.pdf>. Acceso: diciembre 2015.
85. Chandy E, McCarthy J. Evidence behind the WHO guidelines: Hospital care for children: What is the most appropriate treatment for giardiasis? *J Trop Pediatr.* 2009; 55(1):5–7.
86. Kiser JD, Paulson CP, Brown C. Clinical inquiries. What's the most effective treatment for giardiasis? *J Fam Pract.* 2008; 57(4):270–2.
87. Bassily S, Farid Z, el-Masry NA, Mikhail EM. Treatment of intestinal *E. histolytica* and *G. lamblia* with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study. *J Trop Med Hyg.* 1987; 90(1):9–12.
88. Sabchareon A, Chongsuphajaisiddhi T, Attanath P. Treatment of giardiasis in children with quinacrine, metronidazole, tinidazole and ornidazole. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1980; 11(2):280–4.
89. Jokipii L, Jokipii AM. Treatment of giardiasis: comparative evaluation of ornidazole and tinidazole as a single oral dose. *Gastroenterology.* 1982; 83(2):399–404.

90. Escobedo AA, Cañete R, Gonzalez ME, Pareja A, Cimerman S, Almirall P. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003; 97(5):499–504.
91. Bulut BU, Gülnar SB, Aysev D. Alternative treatment protocols in giardiasis: a pilot study. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(5):493–5.
92. Craft JC, Murphy T, Nelson JD. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. *Am J Dis Child* 1960. 1981; 135(2):164–6.
93. Murphy TV, Nelson JD. Five v ten days' therapy with furazolidone for giardiasis. *Am J Dis Child* 1960. 1983; 137(3):267–70.
94. Craft JC. Giardia and giardiasis in childhood. *Pediatr Infect Dis*. 1982; 1(3):196–211.
95. Altamirano A, Bondani A. Adverse reactions to furazolidone and other drugs. A comparative review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;169:70–80.
96. Cedillo-Rivera R, Chávez B, González-Robles A, Tapia A, Yépez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol*. 2002; 49(3):201–8.
97. Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne NL, Favenne L. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(9):1409–15.
98. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001 1;184(3):381–4.
99. Davila-Gutierrez CE, Vasquez C, Trujillo-Hernandez B, Huerta M. Nitazoxanide compared with quinifamide and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66(3):251–4.
100. Rossignol J-F, Lopez-Chegne N, Julcamoro LM, Carrion ME, Bardin MC. Nitazoxanide for the empiric treatment of pediatric infectious diarrhea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106(3):167–73.
101. Meltzer E, Lachish T, Schwartz E. Treatment of Giardiasis after Nonresponse to Nitroimidazole. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(10):1742–4.
102. Pengsaa K, Limkittikul K, Pojjaroen-anant C, Lapphra K, Sirivichayakul C, Wisetsing P, et al. Single-dose therapy for giardiasis in school-age children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002; 33(4):711–7.
103. Speich B, Marti H, Ame SM, Ali SM, Bogoch II, Utzinger J, et al. Prevalence of intestinal protozoa infection among school-aged children on Pemba Island, Tanzania, and effect of single-dose albendazole, nitazoxanide and albendazole-nitazoxanide. *Parasit Vectors*. 2013;6:3.



## Bibliografía

104. Lindquist HD. Induction of albendazole resistance in *Giardia lamblia*. *Microb Drug Resist* Larchmt N. 1996;2(4):433–4.
105. Upcroft J, Mitchell R, Chen N, Upcroft P. Albendazole resistance in *Giardia* is correlated with cytoskeletal changes but not with a mutation at amino acid 200 in beta-tubulin. *Microb Drug Resist* Larchmt N. 1996;2(3):303–8.
106. Argüello-García R, Cruz-Soto M, González-Trejo R, Paz-Maldonado LMT, Bazán-Tejeda ML, Mendoza-Hernández G, et al. An antioxidant response is involved in resistance of *Giardia duodenalis* to albendazole. *Front Microbiol*. 2015;6:286.
107. Weisholtz SJ, McBride PA, Murray HW, Shear MK. Quinacrine-induced psychiatric disturbances. *South Med J*. 1982; 75(3):359–60.
108. Lindenmayer JP, Vargas P. Toxic psychosis following use of quinacrine. *J Clin Psychiatry*. 1981; 42(4):162–4.
109. Genel F, Erermis S, Aksu G, Ozturk C, Kutukculer N. Quinacrine-induced psychiatric disturbances in a child with common variable immunodeficiency and chronic giardiasis. *Hum Psychopharmacol*. 2002; 17(7):357–9.
110. Gillin FD, Diamond LS. Inhibition of clonal growth of *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* by metronidazole, quinacrine, and other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 1981; 8(4):305–16.
111. Upcroft JA, Campbell RW, Upcroft P. Quinacrine-resistant *Giardia duodenalis*. *Parasitology*. 1996; 112 ( Pt 3):309–13.
112. Canete R, Escobedo AA, Gonzalez ME, Almirall P. Randomized clinical study of five days apostrophe therapy with mebendazole compared to quinacrine in the treatment of symptomatic giardiasis in children. *World J Gastroenterol*. 2006 21;12(39):6366–70.
113. Muñoz Gutiérrez J, Aldasoro E, Requena A, Comin AM, Pinazo MJ, Bardají A, et al. Refractory giardiasis in Spanish travellers. *Travel Med Infect Dis*. 2013; 11(2):126–9.
114. Nash TE. Treatment of *Giardia lamblia* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(2):193–5.
115. Kavousi S. Giardiasis in infancy and childhood: a prospective study of 160 cases with comparison of quinacrine (Atabrine) and metronidazole (Flagyl). *Am J Trop Med Hyg*. 1979; 28(1):19–23.
116. Duncombe VM, Bolin TD, Davis AE, Cummins AG, Crouch RL. Histopathology in giardiasis: a correlation with diarrhoea. *Aust N Z J Med*. 1978; 8(4):392–6.
117. Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(3):246–51.
118. Farthing MJ. Giardiasis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996; 25(3):493–515.
119. Escobedo AA, Hanevik K, Almirall P, Cimerman S, Alfonso M. Management of chronic *Giardia* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(9):1143–57.

120. Eckmann L. Mucosal defences against Giardia. *Parasite Immunol.* 2003; 25(5):259–70.
121. Singer SM, Nash TE. The role of normal flora in Giardia lamblia infections in mice. *J Infect Dis.* 2000; 181(4):1510–2.
122. Pérez PF, Minnaard J, Rouvet M, Knabenhans C, Brassart D, De Antoni GL, et al. Inhibition of Giardia intestinalis by extracellular factors from Lactobacilli: an in vitro study. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67(11):5037–42.
123. Gilman RH, Marquis GS, Miranda E, Vestegui M, Martinez H. Rapid reinfection by Giardia lamblia after treatment in a hyperendemic Third World community. *Lancet Lond Engl.* 1988 13;1(8581):343–5.
124. Draft prescribing information. Drugs@FDA,: FDA Approved Drug Products [Internet]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>. Acceso abril 2016.
125. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso abril 2016.
126. UpToDate(Pediatric drug information) Waltham MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solution 2012. Disponible en [//www.uptodate.com/es/home](http://www.uptodate.com/es/home). Acceso abril 2016.
127. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum [Internet]. Disponible en: <http://pediamecum.es/>. Acceso: abril 2016.
128. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull.* 2004; 25(1 Suppl):S27–36.
129. Certest. CERTEST Biotec » Crypto + Giardia [Internet]. Disponible en: <http://www.certest.es/es/products/crypto-giardia-4/>. Acceso marzo 2016.
130. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Disponible en: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob\\_in\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob_in_es.pdf). Acceso: abril 2016.
131. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (OMS/NMH/NHD/ MNM/11.2). Disponible en: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf). Acceso: abril 2016.
132. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S297–305.
133. World Health Organization. Patrones de crecimiento infantil [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/>. Acceso: abril 2016.
134. Curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Orbegozo. Disponible en: [http://www.aepap.org/pdf/f\\_orbegozo\\_04.pdf](http://www.aepap.org/pdf/f_orbegozo_04.pdf). Acceso: abril 2016.

## Bibliografía

135. World Health Organization. Interpretando los indicadores de crecimiento. Disponible en: [http://www.who.int/childgrowth/training/c\\_interpretando.pdf?ua=1](http://www.who.int/childgrowth/training/c_interpretando.pdf?ua=1). Acceso abril 2016.
136. Valoración del estado nutricional. Martínez Costa C., Pedrón C. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/valoracion\\_nutricional.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/valoracion_nutricional.pdf). Acceso abril 2016.
137. Centers for Disease Control and Prevention - Atlanta. Parasites - Giardia. 2014 Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/giardia/> Acceso: mayo 2016..
138. Duffy T-L, Montenegro-Bethancourt G, Solomons NW, Belosevic M, Clandinin MT. Prevalence of Giardiasis in Children Attending Semi-urban Daycare Centres in Guatemala and Comparison of 3 Giardia Detection Tests. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31(2):290–3.
139. Singhal S, Mittal V, Khare V, Singh YI. Comparative analysis of enzyme-linked immunosorbent assay and direct microscopy for the diagnosis of *Giardia intestinalis* in fecal samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015; 58(1):69–71.
140. ten Hove R, Schuurman T, Kooistra M, Möller L, van Lieshout L, Verweij JJ. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 13(10):1001–7.
141. Staat MA, Rice M, Donauer S, Mukkada S, Holloway M, Cassidy A, et al. Intestinal parasite screening in internationally adopted children: importance of multiple stool specimens. *Pediatrics.* 2011; 128(3):e613–22.
142. Saiman L, Aronson J, Zhou J, Gomez-Duarte C, Gabriel PS, Alonso M, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics.* 2001; 108(3):608–12.
143. Estadísticas de Adopción Internacional. Años 2009-2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ssi/familiasInfancia/adopciones/img/estadisticadatos20092013.pdf> Acceso: abril 2016.
144. Estadísticas de Adopción Internacional. Años 2010-2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ssi/familiasInfancia/adopciones/adopInternacional/pdf\\_nuevos/ESTADISTICA20102014.pdf](http://www.msssi.gob.es/ssi/familiasInfancia/adopciones/adopInternacional/pdf_nuevos/ESTADISTICA20102014.pdf). Acceso: abril 2016.
145. Keiser J, N’Goran EK, Traoré M, Lohourignon KL, Singer BH, Lengeler C, et al. Polyparasitism with *Schistosoma mansoni*, geohelminths, and intestinal protozoa in rural Côte d’Ivoire. *J Parasitol.* 2002; 88(3):461–6.
146. Yoder JS, Beach MJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Giardiasis surveillance--United States, 2003-2005. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2007 7;56(7):11–8.

## Bibliografía

147. Greig JD, Michel P, Wilson JB, Lammerding AM, Majowicz SE, Stratton J, et al. A descriptive analysis of giardiasis cases reported in Ontario, 1990-1998. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2001;92(5):361-5.
148. Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, Salazar Y, Ávila I, Cimerman S, et al. Hospitalization of Cuban children for giardiasis: a retrospective study in a paediatric hospital in Havana. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011; 105(1):47-56.
149. Núñez FA, Hernández M, Finlay CM. Longitudinal study of giardiasis in three day care centres of Havana City. *Acta Trop*. 1999 15;73(3):237-42.
150. Roberts CW, Walker W, Alexander J. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(3):476-88.
151. Pickering LK, Woodward WE, DuPont HL, Sullivan P. Occurrence of *Giardia lamblia* in children in day care centers. *J Pediatr*. 1984; 104(4):522-6.
152. Kohli A, Bushen OY, Pinkerton RC, Houpt E, Newman RD, Sears CL, et al. *Giardia duodenalis* assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102(7):718-25.
153. Giardiasis y desnutrición. Alparó I. *Rev Soc Bol Ped* 2005; 44 (3): 166 - 73 Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v44n3/v44n3a07.pdf>. Acceso: marzo 2016.
154. Consenso en adopción internacional: Extracto de la Guía CORA para pediatras y otros profesionales sanitarios. *Pediatría Aten Primaria*. 2009; 11:339-48.
155. Miller BS, Kroupina MG, Mason P, Iverson SL, Narad C, Himes JH, et al. Determinants of catch-up growth in international adoptees from eastern europe. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:107252.
156. Holm-Delgado M-G, Gilman RH, Bern C, Cabrera L, Sterling CR, Black RE, et al. Lack of an adverse effect of *Giardia intestinalis* infection on the health of Peruvian children. *Am J Epidemiol*. 2008 15;168(6):647-55.
157. Carvalho-Costa FA, Gonçalves AQ, Lassance SL, Neto S, Da LM, Salmazo CAA, et al. *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2007; 49(3):147-53.
158. Northrop-Clewes CA, Rousham EK, Mascie-Taylor CN, Lunn PG. Anthelmintic treatment of rural Bangladeshi children: effect on host physiology, growth, and biochemical status. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(1):53-60.
159. Simsek Z, Zeyrek FY, Kurcer MA. Effect of *Giardia* infection on growth and psychomotor development of children aged 0-5 years. *J Trop Pediatr*. 2004; 50(2):90-3.
160. Cordingley FT, Crawford GP. *Giardia* infection causes vitamin B12 deficiency. *Aust N Z J Med*. 1986; 16(1):78-9.

## Bibliografía

161. Botero-Garcés JH, García-Montoya GM, Grisales-Patiño D, Aguirre-Acevedo DC, Alvarez-Urbe MC. *Giardia intestinalis* and nutritional status in children participating in the complementary nutrition program, Antioquia, Colombia, May to October 2006. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2009; 51(3):155–62.
162. Fraser D, Bilenko N, Deckelbaum RJ, Dagan R, El-On J, Naggan L. *Giardia lamblia* carriage in Israeli Bedouin infants: risk factors and consequences. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000; 30(3):419–24.
163. Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet Lond Engl*. 2002 16;359(9306):564–71.
164. Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, Kronmal RA. Natural history of *Giardia* infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. *Am J Clin Nutr*. 1986; 43(3):395–405.
165. Ricci KA, Girosi F, Tarr PI, Lim Y-W, Mason C, Miller M, et al. Reducing stunting among children: the potential contribution of diagnostics. *Nature*. 2006 23;444 Suppl 1:29–38.
166. Ettehad GH, Daryani A, Nemati A. Effect of *Giardia* infection on nutritional status in primary schoolchildren, in northwest Iran. *Pak J Biol Sci PJBS*. 2010 1;13(5):229–34.
167. Ajjampur SSR, Koshy B, Venkataramani M, Sarkar R, Joseph AA, Jacob KS, et al. Effect of cryptosporidial and giardial diarrhoea on social maturity, intelligence and physical growth in children in a semi-urban slum in south India. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(3):205–12.
168. Celiksöz A, Aciöz M, Değerli S, Cinar Z, Elaldi N, Erandaç M. Effects of giardiasis on school success, weight and height indices of primary school children in Turkey. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2005;47(5):567–71.
169. Olness K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a worldwide epidemic. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2003; 24(2):120–30.
170. Cotton JA, Beatty JK, Buret AG. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. *Int J Parasitol*. 2011 1;41(9):925–33.
171. Astiazarán-García H, Espinosa-Cantellano M, Castañón G, Chávez-Munguía B, Martínez-Palomo A. *Giardia lamblia*: effect of infection with symptomatic and asymptomatic isolates on the growth of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Exp Parasitol*. 2000; 95(2):128–35.
172. Ertan P, Yereli K, Kurt O, Balcioglu IC, Onağ A. Serological levels of zinc, copper and iron elements among *Giardia lamblia* infected children in Turkey. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2002 44(3):286–8.
173. Olivares JL, Fernández R, Fleta J, Ruiz MY, Clavel A, Moreno LA. Iron deficiency in children with *Giardia lamblia* and *Enterobius vermicularis*. *Nutr Res*. 2004; 24(1):1–5.
174. Hanson KL, Cartwright CP. Use of an Enzyme Immunoassay Does Not Eliminate the Need To Analyze Multiple Stool Specimens for Sensitive Detection of *Giardia lamblia*. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(2):474–7.

175. Johnston SP, Ballard MM, Beach MJ, Causer L, Wilkins PP. Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(2):623–6.
176. Al-Saeed AT, Issa SH. Detection of *Giardia lamblia* antigen in stool specimens using enzyme-linked immunosorbent assay. *East Mediterr Health J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-Şihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 2010; 16(4):362–4.
177. Van den Bossche D, Cnops L, Verschueren J, Van Esbroeck M. Comparison of four rapid diagnostic tests, ELISA, microscopy and PCR for the detection of *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp. and *Entamoeba histolytica* in feces. *J Microbiol Methods*. 2015; 110:78–84.
178. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(6):1526–9.
179. Duque-Beltrán S, Nicholls-Orejuela RS, Arévalo-Jamaica A, Guerrero-Lozano R, Montenegro S, James MA. Detection of *Giardia duodenalis* antigen in human fecal eluates by enzyme-linked immunosorbent assay using polyclonal antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002; 97(8):1165–8.
180. Goñi P, Martín B, Villacampa M, García A, Seral C, Castillo FJ, et al. Evaluation of an immunochromatographic dip strip test for simultaneous detection of *Cryptosporidium* spp, *Giardia duodenalis*, and *Entamoeba histolytica* antigens in human faecal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012; 31(8):2077–82.
181. Garcia LS, Garcia JP. Detection of *Giardia lamblia* antigens in human fecal specimens by a solid-phase qualitative immunochromatographic assay. *J Clin Microbiol*. 2006 ;44(12):4587–8.
182. Duffy T-L, Montenegro-Bethancourt G, Solomons NW, Belosevic M, Clandinin MT. Prevalence of giardiasis in children attending semi-urban daycare centres in Guatemala and comparison of 3 giardia detection tests. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(2):290–3.
183. CDC - DPDx - Giardiasis - Diagnostic Findings [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/giardiasis/dx.html>. Acceso abril 2016.
184. Garcia LS, Shimizu RY, Novak S, Carroll M, Chan F. Commercial assay for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens by rapid solid-phase qualitative immunochromatography. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(1):209–12.
185. Pillai DR, Kain KC. Immunochromatographic strip-based detection of *Entamoeba histolytica*-E. dispar and *Giardia lamblia* coproantigen. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(9):3017–9.
186. Mejia R, Vicuña Y, Broncano N, Sandoval C, Vaca M, Chico M, et al. A novel, multi-parallel, real-time polymerase chain reaction approach for eight gastrointestinal parasites provides improved diagnostic capabilities to resource-limited at-risk populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88(6):1041–7.

## Bibliografía

187. Stark D, Al-Qassab SE, Barratt JLN, Stanley K, Roberts T, Marriott D, et al. Evaluation of multiplex tandem real-time PCR for detection of *Cryptosporidium* spp., *Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia intestinalis* in clinical stool samples. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(1):257–62.
188. Müller N, Stäger S. Periodic appearance of a predominant variant antigen type during a chronic *Giardia lamblia* infection in a mouse model. *Int J Parasitol*. 1999; 29(12):1917–23.
189. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, Adams J, Coleman R, Mahagamasekera P, et al. Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. *J Infect*. 2013; 67(2):122–9.
190. Weitzel T, Dittrich S, Möhl I, Adusu E, Jelinek T. Evaluation of seven commercial antigen detection tests for *Giardia* and *Cryptosporidium* in stool samples. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(7):656–9.
191. Gutiérrez-Cisneros MJ, Martínez-Ruiz R, Subirats M, Merino FJ, Millán R, Fuentes I. [Assessment of two commercially available immunochromatographic assays for a rapid diagnosis of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in human fecal specimens]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011; 29(3):201–3.
192. Oster N, Gehrig-Feistel H, Jung H, Kammer J, McLean JE, Lanzer M. Evaluation of the immunochromatographic CORIS *Giardia*-Strip test for rapid diagnosis of *Giardia lamblia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2006; 25(2):112–5.
193. Addiss DG, Mathews HM, Stewart JM, Wahlquist SP, Williams RM, Finton RJ, et al. Evaluation of a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay for *Giardia lamblia* antigen in stool. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(6):1137–42.
194. Vidal AMB, Catapani WR. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) immunoassaying versus microscopy: advantages and drawbacks for diagnosing giardiasis. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2005 3;123(6):282–5.
195. Guía-ABE [Internet]. Disponible en: <http://www.guia-abe.es/temas-clinicos-parasitosis-intestinales>. Acceso: abril 2016.
196. Zaat JO, Mank TG, Assendelft WJ. A systematic review on the treatment of giardiasis. *Trop Med Int Health TM IH*. 1997; 2(1):63–82.
197. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, Singer SM. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(5):e682.
198. Hausen MA, Menna-Barreto RFS, Lira DC, de Carvalho L, Barbosa HS. Synergic effect of metronidazole and pyrantel pamoate on *Giardia lamblia*. *Parasitol Int*. 2011; 60(1):54–8.
199. Hall A. Intestinal parasitic worms and the growth of children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993; 87(3):241–2.

## Bibliografía

200. Chan Del Pino M, Cueva Cornejo L, Troyes Rivera L. [Comparative study of Albendazol versus Nitrofurans and nitroimidazoles in the treatment of giardiasis in children]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru*. 1999; 19(2):95–108.
201. Karabay O, Tamer A, Gunduz H, Kayas D, Arinc H, Celebi H. Albendazole versus metronidazole treatment of adult giardiasis: An open randomized clinical study. *World J Gastroenterol*. 2004 15;10(8):1215–7.
202. Cañete R, Rivas DE, Escobedo AA, González ME, Almirall P, Brito K. A randomized, controlled, open-label trial evaluating the efficacy and safety of chloroquine in the treatment of giardiasis in children. *West Indian Med J*. 2010;59(6):607–11.
203. Lopez-Velez R, Batlle C, Jiménez C, Navarro M, Norman F, Perez-Molina J. Short Course Combination Therapy for Giardiasis after Nitroimidazole Failure. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):171–3.
204. Reynoldson JA, Thompson RC, Meloni BP. In vivo efficacy of albendazole against *Giardia duodenalis* in mice. *Parasitol Res*. 1991;77(4):325–8.
205. Ganguly NK, Arora NK, Chandy SJ, Fairoze MN, Gill JPS, Gupta U, et al. Rationalizing antibiotic use to limit antibiotic resistance in India. *Indian J Med Res*. 2011;134:281–94.
206. Rayasam S, Dudhgaonkar S, Dakhale G, Hire R, Deshmukh P, Gaikwad N. The irrational fixed dose combinations in the Indian drug market: an evaluation of prescribing pattern using WHO guidelines. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2013;2(4):452.
207. Mørch K, Hanevik K, Robertson LJ, Strand EA, Langeland N. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect*. 2008; 56(4):268–73.
208. Monis PT, Andrews RH, Mayrhofer G, Ey PL. Genetic diversity within the morphological species *Giardia intestinalis* and its relationship to host origin. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2003; 3(1):29–38.
209. Ali SA, Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16(5):453–60.
210. Misra PK, Kumar A, Agarwal V, Jagota SC. A comparative clinical trial of albendazole versus metronidazole in giardiasis. *Indian Pediatr*. 1995; 32(3):291–4.
211. Metronidazol. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/47656/P\\_47656.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/47656/P_47656.pdf). Acceso abril 2016.
212. Gazder AJ, Banerjee M. Single dose therapy of giardiasis with tinidazole and metronidazole. *Drugs*. 1978;15 Suppl 1:30–2.
213. Escobedo AA, Ballesteros J, González-Fraile E, Almirall P. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for *Giardia* infections in children. *Acta Trop*. 2015 Oct 22;153:120–7.
214. TropNet. *GiardiaRef*. Disponible en <http://www.tropnet.eu/index.php?id=197>. Acceso: abril 2016.



## Bibliografía

215. Gordts B, Hemelhof W, Asselman C, Butzler JP. In vitro susceptibilities of 25 *Giardia lamblia* isolates of human origin to six commonly used antiprotozoal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Sep;28(3):378–80.
216. Nava-Zuazo C, Estrada-Soto S, Guerrero-Alvarez J, León-Rivera I, Molina-Salinas GM, Said-Fernández S, et al. Design, synthesis, and in vitro antiprotozoal, antimycobacterial activities of N-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}ureas. *Bioorg Med Chem*. 2010 1;18(17):6398–403.
217. Lamadrid-Montemayor F. Comparative study of chloroquine and amodiaquin in the treatment of giardiasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1954; 3(4):709–11.
218. Swartzwelder JC, Papermaster TC. The effect of aralen on *Giardia lamblia* infections in children. *J Parasitol*. 1947; 33(2):22.
219. Taylor GD, Wenman WM, Tyrrell DL. Combined metronidazole and quinacrine hydrochloride therapy for chronic giardiasis. *CMAJ Can Med Assoc J*. 1987 1;136(11):1179–80.
220. Smith PD, Gillin FD, Spira WM, Nash TE. Chronic giardiasis: studies on drug sensitivity, toxin production, and host immune response. *Gastroenterology*. 1982; 83(4):797–803.
221. Cacopardo B, Patamia I, Bonaccorso V, Di Paola O, Bonforte S, Brancati G. [Synergic effect of albendazole plus metronidazole association in the treatment of metronidazole-resistant giardiasis]. *Clin Ter*. 1995; 146(12):761–7.

## IMÁGENES DE LA PORTADA:

. Trophozoites of *Giardia Lamblia* in culture x 1000 (Courtesy of Dr. D. Lindmark)

Katz, Michael; Dickson D. Despommier; Robert Gwadz (2012-02-09). *Parasitic Diseases*. Springer New York

- Erlandsen SL, Feely DE. Trophozoite motility and the mechanism of attachment. In: Erlandsen SL, Meyer EA, eds. *Giardia and Giardiasis*. New York, NY: Plenum Press; 1984:33-63, with kind permission of Springer Science and Business Media

Centers for Disease Control and Prevention - Atlanta. Parasites - *Giardia*. 2014 Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/giardia/> Acceso: mayo 2016..





### *Anexo 1. Hoja de recogida de datos de pacientes con giardiasis intestinal. Datos demográficos y epidemiológicos:*

- Fecha de nacimiento, sexo, continente y país de origen. Adopción internacional o inmigrante.
- Tiempo transcurrido desde la llegada a España y el primer aislamiento de *Gi* (edad en el momento de la valoración).
- Viajes intercurrentes a zonas de riesgo.
- Situación de institucionalización previa a la llegada a España. Orfanato o familia de acogida.
- Casos familiares conocidos con giardiasis intestinal.

### *Datos clínicos:*

- Peso, talla, perímetro craneal.
- Sintomático/asintomático. Síntomas clínicos referidos, clasificados por grupos de síntomas.
- Comorbilidad (otros diagnósticos a su llegada a España o en la primera valoración post-adopción, clasificados en grupos de patologías).
- Presencia de anemia y ferropenia en la analítica a su llegada a España. Nivel de inmunoglobulinas. Presencia de Ac frente a VIH. Mantoux.
- Presencia de diagnóstico clínico de retraso ponderal.

### *Datos microbiológicos:*

- Resultado de microbiología para *Gi*.
- Determinación de Ag de *Gi* en heces.
- Co-patógenos (parasitaciones diagnosticadas simultáneamente en cualquiera de las muestras analizadas). Se recogen parásitos patógenos y no patógenos.

### *Datos terapéuticos:*

- Tratamientos previos utilizados, orden de administración, dosis. Se recogen notas relevantes sobre indicaciones de cada tratamiento, tolerancia, etc.
- Respuesta de síntomas clínicos tras tratamiento erradicador.
- Muestras de control a los 15 días, 2-3 meses y 6 meses post-erradicación.



## Anexo 2.

### Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal en niños.

*Servicio de Pediatría Tropical y Unidad de Adopción Internacional. Hospital Carlos III.*

(Aprobado 2010)

Aplicable a cualquier paciente procedente de Adopción Internacional o Inmigrante Reciente, con o sin síntomas de GI, o cualquier otro paciente en cualquier momento que presente clínica compatible con GI.

**DIAGNÓSTICO:** Se recogerán 3 muestras de heces en días alternos (con o sin realización de ICT según disponibilidad). Si alta sospecha se repetirá hasta un máximo de 3 series.

Se considerará positiva la visualización de quistes de GI en heces o el resultado de ICT positivo.

**TRATAMIENTO:** se tratarán **TODOS LOS PACIENTES en los que se evidencie Gi**, incluso los asintomáticos y sin factores de riesgo, según la siguiente pauta:

METRONIDAZOL 15 mg/kg/día c/8 horas (7 días)  
 ↓  
 METRONIDAZOL 40 mg/kg/día c/8h (7 días)  
 ↓  
 QUINACRINA 6 mg/kg/día c/8h (5-7 días) (ME)  
 ↓  
 ALBENDAZOL 200 mg (< 2 años) o 500 mg (>= 2 años) c/24 horas (5 días)

**SEGUIMIENTO:** se considera erradicada la *Gi*, si se comprueban heces negativas 15 días post-tratamiento y 3-6 meses después (visualización directa +/- antígeno). Se realizará seguimiento de todos los pacientes.

\*Abreviaturas: *Gi*: Giardiasis intestinalis. ICT: inmunocromatografía. ME: Medicamentos Extranjeros.



*Anexo 3. Protocolo de manejo del niño adoptado internacionalmente.  
Unidad de Adopción Internacional. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III.*

Aprobado en 2010.

**1.- HISTORIA CLÍNICA DEL MENOR:**

- Datos demográficos: País y región, edad, sexo. Situación en su lugar de origen (orfanato, casa acogida...).
- Estado vacunal previo: cartilla de vacunación SI/NO, vacunas recibidas, porta, validez del documento SI/NO.
- Serologías previas si realizadas; VIH, VHB, VHC, sífilis, otras.
- Antecedentes familiares y personales. Enfermedades previas/ actuales.

**2.- EXPLORACIÓN FÍSICA:**

- Índices antropométricos: percentiles y Z scores de peso, talla, y PC.  
Preferente tablas de la OMS (recomendables al menos en PC).
- Índices nutricionales: IMC (P (Kg/ T2 (m).
  - I. Waterlow (P actual/ Peso p50 para la talla x100)
  - I. Waterlow (T actual/ talla p50 para la talla x100)
- Exploración de todos los aparatos. Atención especial al desarrollo psicomotor. En la exploración de piel y mucosas deberá constatarse la presencia o no de cicatriz de vacuna BCG en deltoides.

**3.- ESTUDIO COMPLEMENTARIO INICIAL:**

- Hemograma completo con fórmula manual. Especial atención a anemia y eosinofilia.
- Bioquímica sanguínea: función renal, hepática y perfil nutricional incluyendo hierro y ferritina. Metabolismo de calcio y fósforo, función Tiroidea; otras determinaciones individualizadas.
- Valorar e valorar individualmente la realización de test de antígenos vacunales.



- Pruebas complementarias según patología (ecografía, fibroscan, determinación de edad cronológica...).

#### **4.- ESTUDIO MICROBIOLÓGICO INICIAL:**

##### **SISTEMÁTICO:**

A.- *Estudio de tuberculosis*: P. Tuberculina realizada y leída por experto en 48-72 horas. Si vacuna BCG, realizar IGRA. Si positiva: RX y estudio.

B.- *Estudio de parasitosis intestinales*: 3 muestras de heces de días alternos. Cultivo parasitológico y determinación de Ag *Giardia* y *Cryptosporidium*.

C.- *Estudio de HVB*: Realizar Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc. En caso de infección determinar: Ag Hbe y Ac HBe, carga viral y genotipo.

D.- *Estudio de VHC y VIH*: Ac VHC y Ac VIH. En menores de 12 meses realizar la PCR de ambos.

E.- *Sífilis*: Test treponémico y no treponémico.

F.- *Malaria*: gota gruesa/extensión fina y Ag y PCR. (Áreas endémicas)

G.- *E. Chagas*: Serología ELISA e IFI en originarios de Latinoamérica. En menores de 12 meses: protocolo con microhematocrito/ PCR.

##### **RECOMENDADO:**

- Estudio serológico de hepatitis A.

- Estudio serológico: CMV y toxoplasmosis: si serología positiva, realizar estudio auditivo.

- Estudio de otros parásitos (serología/PCR) en casos de clínica sugerente/ eosinofilia no explicada, según área de procedencia.

#### **5.- SEGUIMIENTO DEL PACIENTE:**

- Recomendamos seguimiento en consultas durante un período de 12 meses independientemente de la presencia de patologías.

- EXPLORACIÓN FÍSICA: Valores antropométricos, se pueden utilizar las tablas nacionales.

##### **ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE SEGUIMIENTO:**

A- Repetir Prueba de Tuberculina a los 3-6 meses de la anterior.

B- Valorar individualmente repetir test serológicos para VHB, VHC y VIH en caso de ser los previos negativos.

C- Estudio de parásitos en heces: Repetir estudio en 3 muestras alternos al menos a los 6 meses de seguimiento, independientemente de resultado negativo en estudio inicial.

#### *Anexo 4. Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.*



*Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica (SEIP)*

Madrid, 16 de Marzo de 2010

**Dra. María José Mellado Peña**  
**Presidenta de la SEP**

Como Presidenta de la SEIP electa para el periodo 2008-2012, según y las funciones que se me atribuyen en los estatutos de la SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica.

Doy fe, de:

Que el estudio que se desarrolla en la Unidad de Pediatría Tropical del Servicio de Pediatría el Hospital Carlos III de Madrid sobre:

**GIARDIASIS INTESITAL RESISTENTE EN NIÑOS: NUEVOS ABORDAJES  
DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICOS FRENTE A FRACASOS DEL TRATAMIENTO  
ESTÁNDAR**

Cumple las normas de buena práctica clínica y sigue las prácticas de actuación estándar de esta Sociedad Científica, en el manejo de estas infecciones y por tanto:

**ES AVALADO POR LA SEIP**

Y para que conste y surta los efectos oportunos y a Instancias de los representantes de la Institución antes referida, miembros de la SEIP; lo firmo en Madrid.

**María José Mellado**  
**Presidenta de la SEIP.**



*Anexo 5. Certificado de Buenas Prácticas Clínicas Hospital Carlos III.*



**Hospital Carlos III**

 **Comunidad de Madrid**

*Dra. María José Mellado Peña  
Jefe de Servicio  
SERVICIO DE PEDIATRÍA. UNIDAD ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES  
Hospital Carlos III.  
Sinesio Delgado 10.  
28029-Madrid*

Madrid, 13 de Diciembre 2011.

**María José Mellado Peña**

Como Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Carlos III, de Madrid,

Certifico que el estudio que se desarrolla en la Unidad de Pediatría Tropical de este Servicio, en el que está implicados los miembros asistenciales de la Unidad y los residentes acreditados por la Unidad de Docencia rotantes:

***GIARDIASIS INTestinal RESISTENTE EN NIÑOS: NUEVOS ABORDAJES DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICOS FRENTE A FRACASOS DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR***

Cumple con los requerimientos de la buena práctica clínica, la ética y la confidencialidad precisas para el desarrollo de estudios en la Unidades Clínicas y sigue las normas de actuación dictadas por la Sociedad Científica correspondientes.

Y para que conste y surta los efectos oportunos y a Instancias de los interesados, lo firmo en Madrid.

María José Mellado Peña  
Jefe de Servicio de Pediatría  
Hospital Carlos III de Madrid



*Anexo 6. Autorización por parte del CEIC Hospital Carlos III- Hospital La Paz*



Hospital Carlos III

Comunidad de Madrid



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Carlos Lahoz Rallo, Secretario del Comité Ético y de Investigación Clínica  
del Hospital Carlos III

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el día 30 de mayo de 2013 (Acta 5/13) el Estudio titulado "El niño adoptado internacionalmente. Aspectos epidemiológicos, enfermedades relacionadas y evolución clínica", con código interno 8-13 y cuya Investigadora Principal es la Dra. M<sup>a</sup> José Mellado

Y considera que:

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

-La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

-El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Lo que firmo en Madrid, a treinta de mayo de dos mil trece



Fdo: Carlos Lahoz Rallo  
Secretario del CEIC





## Anexo 7. Clasificación por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.<sup>(4)</sup>

Madrid, a 17 de marzo de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID





**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> ANA BELEN JIMENEZ JIMENEZ**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **13 de marzo de 2015**, por D<sup>a</sup> **ANA BELEN JIMENEZ JIMENEZ**, para la clasificación del estudio titulado **"GIARDIASIS INTestinal RESISTENTE EN NIÑOS: NUEVOS ABORDAJES DIAGNÓSTICOS Y TERAPEÚTICOS FRENTE A FRACASOS DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR. "**, con código **AJJ-GIA-2015-01** y cuyo promotor es **Ana Belén Jiménez Jiménez**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO  
farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## *Anexo 8. Autorización por parte de la Comisión de Investigación IdiPAZ – Hospital La Paz*



### **Comisión de Investigación IdiPAZ**

#### **Informe Proyecto de Investigación**

Madrid, 10 de marzo de 2015

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ ha examinado el proyecto de investigación titulado:

**"GIARDIASIS INTESTINAL RESISTENTE EN NIÑOS: NUEVOS ABORDAJES DIAGNÓSTICOS Y TERAPEÚTICOS EN FRACASOS DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR"**

**Investigadores Principales:** M<sup>a</sup> José Mellado Peña y Ana Belén Jiménez Jiménez.  
Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su **aprobación** para ser presentado en el CEIC.

**Fdo.: Francisco Arnalich Fernández**  
Presidente Comisión de Investigación IdiPAZ

**Fdo.: David Hardisson Hernaez**  
Secretario Comisión de Investigación IdiPAZ



*Anexo 9 -. Autorización por parte de CEIC –Hospital La Paz*



**INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

**C E R T I F I C A**

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora M<sup>a</sup> José Mellado Peña del Servicio de Infecciosos del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'GIARDIASIS INTESTINAL RESISTENTE EN NIÑOS: NUEVOS ABORDAJES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN FRACASOS DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR', código del protocolo AJJ-GIA-2015-01, Versión 1.0 de 23 Marzo 2015, código HULP: PI-1988,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora M<sup>a</sup> José Mellado Peña del Servicio de Infecciosos del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 9 de abril de 2015

Firmado: D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde



*Anexo 10 - Aval de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica a la creación de red.Glp.*



*Madrid, 21 de mayo de 2015*

Le informamos que el proyecto titulado “**CREACIÓN DE LA RED ESPAÑOLA PARA EL DIAGNÓSTICO, TIPIFICACIÓN GENÉTICA Y ACTUACIONES TERAPEÚTICAS DE LA GIARDIASIS INFANTIL: Red.Glp**” cuya investigadora principal es la Dra. María José Mellado Peña y coordinadoras las Dras. Ana Belén Jiménez Jiménez y Milagros García López-Hortelano, cuenta con el apoyo de la Sociedad española de Infectología pediátrica para los efectos oportunos.

Se emite este certificado para que conste donde proceda.

**Esmeralda Núñez Cuadros**

**Secretaria científica SEIP**

## Anexo 11 – Comparativa de estudios.

Autor	Objetivo del estudio	Técnica	Nombre comercial	Tamaño muestral	Características población y prevalencia	Condiciones de procesamiento	S y E	VPP y VPN	KAPPA
Van den Bossche D. 2015. Journal of Microbiological Methods	Comparar 4 test ICT tests con microscopía, PCR y ELISA.	ICT vs. microscopía/ELISA/PCR	ImmunoCardSTAT, Crypto/Giardia Duo-Strip, RIDAQuick Cryptosporidium/Giardia/Entamoeba Combi/Giardia/Cryptosporidium Quick Chek.	Retrospectivo n=30 total (giardiasis n=12). Prospectivo n=29.	Prevalencia de giardiasis 4.7%. Pacientes de consultas externas de consulta de Medicina Tropical de Bélgica	(ideales*) Seleccionados positivos con microscopía y/o PCR/ELISA y después se aplica el test a estas muestras	S 83.3%/58.3% E 83.3%/100% E 100% en todos		0.8/0.57/0.83/0.89
Terri-Lynn Duffy. 2013. Health Popul Nutr	Calcular prevalencia. Comparar microscopía, ELISA e ICT.	Microscopía/ELISA/ICT	RidaQuick Giardia dipstick test - Biopharm	n=53 pacientes (75 muestras). Positivas 15 muestras.	Niños 1.5-7 Guatemala atendidos en centros de día	(ideales*). Estudio longitudinal 5 semanas, 2 muestras por semana	S 60.7% E 97.9%	PPV 94.4%, NPV 80.7%	
Goñi P. 2012. Eur J Clin Microbiol Infect Dis	Comparar 3 ICT frente a ELISA, microscopía y PCR.	ICT	RidaQuick Giardia dipstick test - Biopharm	n=160 (31 para Gi)			S 90-97%, E >99% para giardia.		Correlación con microscopía y PCR fue >90%
Gutierrez-Cisneros MJ. 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin	Comparación de métodos ICT	ICT	Crypto-Giardia (CerTest Biotec) and Stick Crypto-Giardia (Operon).	n=254 (63 positivas para giardia)	Pacientes ambulatorios de varios hospitales de Madrid, incluyendo VIH y niños	(ideales*).	S 97%/97% E 100%/95%	PPV 100%/86%, NPV 99%7))%	
Chakarova B. 2010. Trakia Journal of Sciences	Comparar microscopía, ELISA e ICT.	Microscopía/ELISA/ICT	ELISA RIDASCREEN, RIDAQuick inmunochromatografía	n=233 positivas (141 niños). 30 controles negativos	Bulgaria (prevalencia <1%)	(ideales*).	ELISA S 98.9% E 100% Microscopía S 97.9% aspirado duodenal y		

							86.5% heces. ICT 89.6%		
García L. 2006. Journal of Clinical Microbiology	testar ICT	ICT	SIMPLE-READ Giardia rapid assay (Medical Chemical Corporation)	n=106 positivas, n=104 negativas para giardia	Varias zonas de EEUU, niños y adultos		S 97.2% E 100%	PPV 100%, NPV 97.2%	
Weitzel T. 2006. Clin Microbiol Infect	Evaluar diferentes tests de ELISA e ICT	ELISA e ICT	ELISA: RidaScreen Giardia. ICT: Rida Quick Giardia, Rida Quick Combi, Giardia-Strip.	n=220 (45 positivas para giardia)	Viajeros adultos con muchos síntomas en diferentes estadios de la infección	(ideales*).	S 82%, 80%, 80%, 44%. E > 98%.	PPV 94.9%, 97.3%, 100%, 100%. NPV 95.6%, 95.1%, 95.1%, 87.4%.	
Oster N. 2006. Eur.J.Clin.Microbiol .Infect.Dis	Evaluar ICT frente a ELISA y microbiología	ELISA e ICT	ELISA: ProSpect Giardia-ELISA- microplate assay (Remel). ICT: CORIS Giardia-Strip test (CORIS Bioconcept)	n=158	Pacientes con sospecha de parasitosis intestinal, Alemania	(ideales: 122 muestras analizadas en las primeras 2 horas)	S -65% E 99%	PPV 93%, NPV 93%	
García L. 2003. Journal of Clinical Microbiology	Testar ICT	ICT	InmunoCardSTAT	n=170 positivas, n=231 negativas para giardia	Varias zonas de EEUU, niños y adultos		S 93.5%, E 100%, PPV 100% y NPV 95%		
Pillai D. 1999. Journal of Clinical Microbiology	Evaluar ICT	ICT vs Microscopía	BIOSITE	N=71	Pacientes de Unidad de Tropical de Toronto con síntomas o factores de riesgo	(ideales*).	S 83.3% E 100%		
*Condiciones ideales: el autor refiere realización del test dentro de las recomendaciones del fabricante, con procesamiento y análisis de las muestras en la primera hora desde su recogida									

TABLA 89. Comparativa de estudios analizando la ICT para diagnóstico de *G* <sup>11,138,177,180-181,184-185,190</sup>



AUTOR	AÑO	REVISTA	PAÍS	OBJETIVO DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	PACIENTES CON MDZ	EFICACIA ERRADICACION
Kavousi S	1979	<i>Am J Trop Med Hyg.</i>	Irán	Comparar MTZ y QNC	niños	75	100%
Hall A.	1993	<i>Trans R Soc Trop Med Hyg.</i>	Bangladesh	comparar MTZ y ABZ	niños	230	97%
Dutta AK	1994	<i>Indian J Pediatr</i>	India	comparar MTZ y ABZ	niños	75	97%
Romero-Cabello R	1995	<i>Rev Latinoam Microbiol</i>	México	Comparar eficacia y seguridad MTZ y ABZ	niños	50	98%
Bulut BU	1996	<i>Scand J Infect Dis</i>	Turkía	comparar MTZ, ORZ 7 d y MBZ 1 DÍA	niños	12	92,9%
Chan del Pino M	1999	<i>Rev Gastroenterol Perú</i>	Perú	Comparar ABZ, TNZ y SCZ	niños	20	100%
Sadjjadi SM	2001	<i>J Trop Pediatr</i>	Irán	Comparar MTZ y MBZ	niños	50	90%
Karabay O	2004	<i>Word J Gastroenterol</i>	Turkia	comparar MTZ y ABZ	adultos	29	100%
Alizadeh A	2006	<i>East Mediterr Health J.</i>	Iran	comparar MTZ y ABZ	niños y adultos	60	76,7%
Cañete R	2010	<i>West Indian Med J</i>	Cuba	Comparar MTZ y CLQ	niños	61	73,77%
López-Vélez	2010	<i>Am J Trop Med Hyg.</i>	España (viajeros)	valorar tratamientos combinados tras fracaso MTZ	adultos	10	94,2%
Muñoz Gutiérrez	2012	<i>Travel Medicine and Infectious Disease</i>	España (viajeros)	valorar fracasos MTZ y TNZ	ADULTOS	95 (7 MTZ, 88 TNZ)	78%
Cañete R	2012	<i>Curr Med Res Opin</i>	Cuba	Comparar MTZ y ABZ	adultos	75	85,3%
Imani	2012	<i>Int J Infect Dis</i>	Iran	Comprar MBZ, MTZ, PZQ	adultos	30	93%
Meltzer E	2014	<i>Emerg Infect Dis</i>	Israel (viajeros)	Tratamiento fracasos nitroimidazoles	adultos	110	86,1%
Nabarro	2015	<i>Clin Microbiol Infect</i>	United Kindom (viajeros)	Valorar resistencia a nitroimidazoles (11 regimenes diferentes)	adultos	312	2008: 84,9%; 2011: 79,4%; 2012: 76,8%; 2013: 58,8%

**Tabla 90 - Estudios sobre la eficacia del metronidazol como anti giardiásico de primera línea** <sup>76,80,91,101,113,115,199-201,203</sup>

Abreviaturas: ABZ albendazol; MBZ mebendazol; CLQ cloroquina; MTZ metronidazol; PRM paromomicina; PZQ praziquantel; QNC quinacrina; SCZ secnidazol; TNZ tinidazol;

Anexos

País y año de publicación	Nº de casos	Nº de pacientes que visitaron países en desarrollo	Nº de curados/nº de tratados (% curados), por tipo de tratamiento							
			ABZ	PRM	NZX	NZX + ABZ	ABZ+ ntz	QNC	QNC + ntz	PRM + ntz
Israel, 2014	12	10	3/9 (33,3)	1/1 (100)	1/4 (25,0)		1/2 (50,0)	2/2 (100)	–	–
España, 2014	3	3	–	–	–		–	3/3 (100)	–	–
EEUU, 2013	1	0								1 (100)
Tanzania, 2013	65	65	15/25 (60)		12/21 (57,1)	8/19 (42,1)				
España, 2013	14	14	0/2	0/4	–		–	14/14 (100)	–	–
España, 2010	10	8	0/2	0/3	–		1/1 (100)	–	4/4 (100)	2/2 (100)
Noruega, 2008	38	0	–	3/6 (50,0)	–		30/38 (78,9)	–	3/3 (100)	–
Estados Unidos, 2001	5	0	0/2	1/3 (33,3)†	–		–	–	5/5 (100)	–
Francia, 2000	3	0	1/3 (33,3)	–	–		–	–	–	–
Italia, 1995	20	0	2/10 (20,0)	–	–		9/10 (90,0)	–	–	–
Series de casos, 1962–2008‡	5	1	0/4	–	1/1 (100)		1/2 (50,0)	0/2	2/2 (100)	–

**Tabla 91-Resumen de los datos de tratamientos alternativos publicados**

Modificado y actualizado de Meltzer<sup>108,129,147</sup>.

Abreviaturas: ABZ albendazol; MTZ metronidazol; NZX nitazoxanida; ntz: otros nitroimidazoles; PRM paromomicina; QNC quinacrina;



## Anexo 12 – Resumen de resultados

### 1. Estudio retrospectivo de pacientes con giardiasis intestinal.

PAÍS DE ORIGEN	n	Porcentaje
India	86	24,5%
Etiopía	57	16,2%
China	44	12,5%
Rusia	24	6,8%
Nepal	22	6,3%
Ucrania	21	6,0%
Ecuador	15	4,3%
Bolivia	8	2,3%
Colombia	8	2,3%
Brasil	7	2,0%
Guinea Ecuatorial	6	1,7%
Rumanía	6	1,7%
Méjico	5	1,4%
Perú	5	1,4%
Bulgaria	4	1,1%
República Dominicana	4	1,1%
Colombia	3	0,9%
Argentina	3	0,9%
Guinea Bissau	3	0,9%
Haití	3	0,9%
Kazajstán	2	0,6%
Marruecos	2	0,6%
Mozambique	2	0,6%
Panamá	2	0,6%
Camerún	1	0,3%
Cuba	1	0,3%
Honduras	1	0,3%
Madagascar	1	0,3%
Nicaragua	1	0,3%
Sahara	1	0,3%
No consta	3	
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>100%</b>

Tabla 15– Distribución de los pacientes por países (fase retrospectiva).

REGIÓN GEOGRÁFICA	N	Porcentaje
Asia	152	43,3%
África subsahariana	70	19,9%
América y Caribe	66	18,8%
Rusia y Europa del Este	57	16,2%
África del norte	3	0,9%
No consta	3	0,9%
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 16 – Distribución de los pacientes por regiones geográficas (fase retrospectiva).

RESIDENCIA PREVIA A SU LLEGADA A ESPAÑA			
	Pacientes	Casos familiares	Porcentaje
Hogar	64	9	14,06%
Orfanato	287	29	10,10%

Tabla 17 – Situación de institucionalización previa o antecedentes de casos familiares de giardiasis intestinal.

TIEMPO TRASCURRIDO DESDE SU LLEGADA A ESPAÑA Y EL PRIMER AISLAMIENTO DE GIARDIA INTESTINALIS			
Tiempo	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<1 mes	233	66,4%	
1-2 meses	68	19,4%	85,8%
2-3 meses	29	8,3%	94,1%
3 meses-6 meses	21	5,9%	100,0%
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>100,0%</b>	

Tabla 18 – Relación de tiempo transcurrido entre la llegada a España y el primer aislamiento de *Giardia intestinalis*.

## Anexos

RELACION DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS	Pacientes	% del total de pacientes sintomáticos
Diarrea*	113	73,8%
Alteración de las características de las heces no diarreicas**	14	9,1%
Rechazo del alimento	13	8,5%
Distensión abdominal	13	8,5%
Dolor abdominal	12	7,8%
Problemas con el sueño	5	3,3%
Aumento de la ingesta	1	0,6%
Otros síntomas referidos (probablemente no en relación a GI):		
Prurito cutáneo	3	2,0%
Fiebre sin foco	2	1,3%
Visualización de parásitos en heces	2	1,3%
Prurito anal	2	1,3%
Hepatomegalia	1	0,7%

Tabla 19 – Relación de síntomas referidos en niños con giardiasis intestinal ordenados por frecuencia.

RETRASO PONDERO-ESTATURAL	Pacientes	Porcentaje
No cumple criterios	172	49,0%
Cumple criterios	166	47,3%
<b>TOTAL</b>	338	96,3%
Perdidos	13	3,7%
<b>TOTAL</b>	351	100%

Tabla 20 – Pacientes con retraso pondero-estatural. Fase retrospectiva.

NÚMERO DE SERIES DE HECES PARA EL AISLAMIENTO	Pacientes	Porcentaje*	Porcentaje acumulado*
1 serie	290	86,1%	86,1%
2 series	35	10,4%	96,5%
3 series	6	1,8%	98,3%
7 series	1	0,3%	98,6%
Detección por antígeno	5	1,5%	100,0%
		100,0%	
No se conoce el número de series	14		

Tabla 21 – Número de series, de 3 muestras, necesarias para el aislamiento de *Giardia intestinalis* al diagnóstico.

\*Porcentajes y porcentajes acumulados calculados sobre los pacientes en los que se conocen el número de series de 3 heces estudiadas.

	MICROSCOPIA POSITIVA	MICROSCOPIA NEGATIVA	
Ag POSITIVO	24	5	29
Ag NEGATIVO	29		
	53		

Tabla 22 – Tabla 2x2 comparando la detección de antígeno de *Giardia intestinalis* en heces v la microscopía.

OTROS PARÁSITOS	Pacientes
1 especie	94
2 especies	33
3 especies	15
4 especies	9
5 especies	3
6 especies	2
<b>TOTAL</b>	156 (44,4%)

Tabla 23 – Relación del número de especies de otros parásitos aislados en la primera muestra con aislamiento positivo de *Giardia intestinalis*.

PARÁSITO AISLADO	PATÓGENO	PACIENTES
<i>Blastocystis hominis</i>	NO	54
<i>Hymenolepis nana</i>	SI	46
<i>Entamoeba coli</i>	NO	39
<i>Endolimax nana</i>	NO	23
<i>Entamoeba histolytica</i>	SI	19
<i>Ascaris lumbricoides</i>	SI	17
<i>Entamoeba hartmanii</i>	NO	17
<i>Trichuris trichura</i>	SI	15
<i>Strongyloides stercoralis</i>	SI	11
<i>Enterobius vermicularis</i>	SI	8
<i>Iodameba butschlii</i>	NO	6
<i>Toxocara canis</i>	SI	2
<i>Chilomastix mesnili</i>	NO	2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	NO	1
<i>Clonorchis sinensis</i>	NO	1
<i>Onchocerca volvulus</i>	SI	1

Tabla 24 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos Aislados en heces junto a *Giardia intestinalis* en la muestra de diagnóstico.

	Respuesta al tratamiento de primera línea	No respuesta al tratamiento de primera línea	
IgA normal	217	79 (26,6%)	296 P=0,4487*
Déficit IgA	5	3 (37,5%)	8
	222	82 (26,9%)	304

Tabla 25 – Respuesta al tratamiento en relación a los niveles de IgA.

\*Test exacto de Fisher

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADOS	Total de pacientes tratados y comprobada la erradicación
Metronidazol	292
Secnidazol	1
Tiabendazol	2
Albendazol	2
Mebendazol	5
Pamoato de pirantel	2
<b>TOTAL</b>	<b>304*</b>

Fracaso del tratamiento y paso a tratamiento con metronidazol (n=12)

Tabla 26 – Tratamientos de primera línea utilizados.

VARIABLES PREDICTORAS DE LA REFRACTARIEDAD DE LA GIARDIASIS INTESTINAL AL TRATAMIENTO HABITUAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE					
	SENSIBLE N (%)	REFRACTARIA N (%)	OR	Inter. de Conf. al 95%	P
<b>INSTITUCIONALIZACIÓN U ORFANATO</b>					
No	24 (77,4)	7 (22,6)			
Sí	185 (74,9)	65 (25,1)	1.19	0,51-3,14	0,7049
<b>FAMILIARES AFECTOS</b>					
No	185 (74,9)	62 (25,1)	1		
Sí	23 (67,6)	11 (32,4)	1,43	0,64-3,07	0,37
<b>ÁREA GEOGRÁFICA</b>					
Europa del Este	40 (83,3)	8 (6,7)	1		
África	48 (77,4)	14 (22,6)	1,44	0,55-3,99	0,4569
Asia	94 (70,7)	39 (29,3)	2,04	0,91-5,11	0,0861
Latino-Caribe	<b>36 (64,3)</b>	<b>20 (35,7)</b>	<b>2,73</b>	<b>1,09-7,38</b>	<b>0,0313</b>
Otros	3 (60,0)	2 (40)	3,29	0,34-25,21	0,2755
<b>SINTOMÁTICOS</b>					
No	131 (77,5)	38 (22,5)	1		
Sí	<b>90 (66,7)</b>	<b>45 (33,3)</b>	<b>1,72</b>	<b>1,03-2,87</b>	<b>0,0367</b>
<b>ANEMIA</b>					
No	146 (72,3)	56 (27,7)	1		
Sí	65 (76,5)	20 (23,5)	0,81	0,44-1,44	0,4699
<b>FERROPENIA</b>					
No	113 (73,4)	41 (26,6)	1		
Sí	94 (71,8)	37 (28,2)	1,08	0,64-1,83	0,7608
<b>RETRASO PONDERAL</b>					
No	110 (76,4)	34 (23,6)	1		
Sí	103 (68,7)	47 (31,3)	1,47	0,88-2,49	0,1414
<b>OTROS PARÁSITOS</b>					
No	124 (76,5)	38 (23,5)	1		
Sí	97 (68,3)	45 (31,7)	1,51	0,91-2,52	0,1110
<b>OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS</b>					
No	124 (76,5)	38 (23,5)	1		
No patógenos	48 (72,7)	18 (27,3)	1,23	0,63-2,34	0,5448
Patógenos	<b>49 (64,5)</b>	<b>27 (35,5)</b>	<b>1,79</b>	<b>0,98-3,26</b>	<b>0,0564</b>

Tabla 27 – Análisis univariante de asociación con la refractariedad al tratamiento.

\* Porcentajes calculados sobre 304 pacientes donde se conoce la resistencia. En algunos pacientes no consta el antecedente de familiares con *Gi* o de estancia en orfanato, así como los datos analíticos de anemia y ferropenia.

## Anexos

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA				
	TOTALES	Respuesta	No respuesta	
No hermanos con <i>Gi</i>	282	209(74,1%)	73 (19,1%)	P=0,1262
Sí hermanos con <i>Gi</i>	22*	13(59,1%)	9 (40,9%)	
	304	222(73,1%)	82 (26,9%)	

Tabla 281 – Chi-cuadrado para la respuesta al tratamiento de primera línea en relación a la existencia de hermanos también infectados con *Gi* en el momento del aislamiento.

\*11 parejas de hermanos: en 5 parejas ambos respondieron al tratamiento, en 3 parejas ninguno respondió al tratamiento, en 3 parejas sólo uno de los hermanos precisó tratamiento de segunda línea.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR GIARDIASIS REFRACTARIA AL TRATAMIENTO				
Variable	Coficiente	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	P
Síntomas	0.714	2.04	(1.19 - 3.58)	<b>0.009</b>
Co-infección con parásitos patógenos	0.627	1.87	(1.09 - 3.21)	<b>0.024</b>
Constante	-1.629			

Tabla 29 – Análisis multivariante de los factores de riesgo para presentar giardiasis refractaria al tratamiento.

PAUTAS DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS EN PACIENTES ANTE EL FRACASO DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA						
PACIENTE	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4	Tratamiento 5	Tratamiento 6
<b>Quinacrina</b>						
1	MTZ	MTZ	MTZ	QNC		
2	MTZ	MTZ	NTX	TNZ	MTZ	QNC
3	MTZ	MTZ	NTX	QNC		
4	MTZ	MTZ	TNZ	TNZ	QNC	
5	MTZ	MTZ	QNC			
6	MTZ	MTZ	QNC			
7	MTZ	MTZ	QNC <sup>3</sup>			
8	MTZ	ABZ	QNC			
9	MTZ	MTZ	QNC			
10	MTZ	MTZ	QNC <sup>3</sup>			
11	MTZ	MTZ	QNC			
12	MTZ	MTZ	QNC <sup>4</sup>	QNC		
13	MTZ	MTZ	TBZ	QNC		
14	MTZ	MTZ	QNC+NCS <sup>1</sup>			
15	MTZ	MTZ	NCS <sup>1</sup> + QNC			
16	MTZ	MTZ	ABZ	QNC		
17	MTZ	MTZ	QNC			
18	MTZ+PZQ <sup>1</sup>	MTZ	TNZ	QNC		
<b>Tinidazol</b>						
19	MTZ	MTZ	TNZ			
20	MTZ	MTZ	MTZ	MTZ	TNZ	
21	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	TNZ		
<b>Albendazol</b>						
22	MTZ	MTZ	MTZ	ABZ		
<b>Tiabendazol</b>						
23	MTZ	MTZ	TBZ	NCS <sup>1</sup>		
<b>Tiabendazol/Albendazol + Metronidazol</b>						
24	TBZ <sup>1</sup>	MTZ + PRM <sup>1</sup>				
25	ABZ	MTZ				
26	ABZ <sup>1</sup>	MTZ	PZQ <sup>1</sup>			
<b>Furazolidona</b>						
27	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	FZL		
28	MTZ	MTZ	PRM <sup>1</sup>	TNZ	FZL	
29	MTZ	MTZ	FZL	FZL		
<b>Metronidazol + Mebendazol*</b>						
30	MBZ <sup>1</sup>	MTZ	MTZ			
31	TBZ	MBZ	MTZ			
32	MBZ <sup>2</sup>	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	MTZ		
33	MBZ <sup>2</sup>	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	MTZ		
34	MBZ <sup>2</sup>	MTZ	PZQ <sup>1</sup>	PRM <sup>1</sup>		
35	MTZ	MTZ	MBZ			
36	MTZ	MTZ	MBZ	MBZ		
37	MBZ	MTZ				
38	MTZ	MBZ+NCS <sup>1</sup>	MTZ			

Tabla 30 – Detalle de los tratamientos recibidos tras el fracaso del tratamiento de primera línea con metronidazol.

Notas: 1: tratamiento pautado para otro parásito; 2: tratamiento empírico pautado previamente por otro médico; 3: regular o mala tolerancia; 4: mal cumplimiento por causa diferente de la tolerancia.

Abreviaturas: ABZ albendazol; FZL furazolidona; MBZ mebendazol; MTZ metronidazol; NCS niclosamida; NTX nitazoxanida; PRM paromomicina; PZQ praziquantel; QNC quinacrina; TBZ tiabendazol; TNZ tinidazol; \*Probablemente respuesta en relación a acción anti-giardiasis de metronidazol, no de



## Anexos

TRATAMIENTOS FINALES QUE CONSIGUIERON LA ERRADICACIÓN EN PACIENTES REFRACTARIOS A TERAPIA DE PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA	
TRATAMIENTO ERRADICADOR	N
2-3 ciclos de metronidazol	42
Quinacrina	18
Tinidazol	3
Albendazol	1
Tiabendazol	1
tiabendazol/albendazol + metronidazol	3
Furazolidona	3
metronidazol + mebendazol	9

Tabla 31– Tratamientos finales que consiguieron la erradicación en pacientes refractarios a terapia de primera o segunda línea.

RESPUESTA SEGÚN EL NÚMERO DE CICLOS DE METRONIDAZOL ADMINISTRADOS				
METRONIDAZOL	Total	Respuesta	Fracaso	Cambio a otra familia farmacológica
1º ciclo	282	211 (74,8%)	71 (25,2%)	0
2º ciclo	71	40 (56,3%)	31 (43,7%)	23
3º ciclos	8	2 (25%)	6 (75,0%)	5

Tabla 32 – Respuesta al tratamiento con uno o varios ciclos de metronidazol.

## 2. Estudio prospectivo de pacientes con giardiasis intestinal. Implementación y validación del Protocolo.

RESPUESTA A OTROS FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA DIFERENTES DE METRONIDAZOL A ALTA DOSIS				
FÁRMACOS DE RESCATE	TOTAL	Respuesta	Fracaso	Cambio a otra familia farmacológica
<b>QUINACRINA</b>				
1 ciclo	18	17 (94,5%)	1* (5,5%)	0
2 ciclos	1	1 (100%)	0 (0%)	0
<b>TINIDAZOL</b>				
1 ciclo	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	3
2 ciclos	1	0 (0%)	1 (100%)	1
<b>ALBENDAZOL</b>				
1 ciclo	5	1 (20%)	4 (80%)	4
<b>TIABENDAZOL</b>				
1 ciclo	4	1 (25%)	3 (75%)	3
<b>FURAZOLIDONA</b>				
1 ciclo	3	2 (66,6%)	1 (33,3%)	0
2 ciclos	1	1 (100%)	0 (0%)	0
<b>NITAZOXAMIDA</b>				
1 ciclo	2	0 (0%)	2 (100%)	2

Tabla 33 – Respuesta a otros fármacos de segunda línea diferentes de metronidazol a altas dosis.

\* Mal cumplimiento de la administración del fármaco.

ORIGEN DE LOS PACIENTES POR PAÍSES		
PAÍS DE ORIGEN	N	Porcentaje
Etiopía	46	38,3%
Rusia	17	14,2%
China	13	10,8%
Colombia	8	6,7%
Bolivia	7	5,8%
India	5	4,2%
Marruecos	5	4,2%
Filipinas	3	2,5%
Perú	3	2,5%
Burkina Faso	2	1,7%
Guinea Ecuatorial	2	1,7%
Nepal	2	1,7%
Brasil	1	0,8%
Bulgaria	1	0,8%
Guatemala	1	0,8%
Honduras	1	0,8%
Nicaragua	1	0,8%
Mali	1	0,8%
México	1	0,8%
TOTAL 120 (100%)		

Tabla 34– Distribución de los niños adoptados por países de procedencia (fase prospectiva).

ORIGEN DE LOS PACIENTES POR ÁREAS GEOGRÁFICAS		
REGIÓN GEOGRÁFICA	N	Porcentaje
África Subsahariana	51	42,5%
Asia	23	19,2%
América y Caribe	23	19,2%
Rusia y Europa del Este	18	14,9%
África del Norte	5	4,2%
TOTAL	120	100,0%

Tabla 35 – Distribución de los casos de menores adoptados por áreas geográficas de origen (fase prospectiva).

TIEMPO HASTA EL 1º AISLAMIENTO DE <i>Giardia intestinalis</i> DESDE SU LLEGADA A ESPAÑA			
Tiempo	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<1 mes	55	45,8%	
1-2 meses	32	26,6%	72,4%
2-3 meses	19	15,8%	88,2%
3 meses-6 año	14	11,7%	100,0%
TOTAL	120	100,0%	

Tabla 36 – Tiempo transcurrido hasta el primer aislamiento de *Giardia intestinalis* (fase prospectiva).

RELACION DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS	Pacientes	% del total de pacientes sintomáticos
Diarrea*	36	30,0%
Alteración de las características de las heces **	23	19,2%
Distensión abdominal	15	12,5%
Rechazo del alimento	8	6,6%
Dolor abdominal	5	4,2%
Problemas con el sueño	5	4,2%
Otros síntomas referidos (probablemente no relacionados con GI):		
Prurito anal	2	1,7%
Fiebre sin foco	1	0,8%
Visualización de parásitos en heces	1	0,8%

Tabla 37 – Relación de síntomas referidos en los pacientes sintomáticos (fase prospectiva).

EDAD SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS	
EDAD	Mediana (RIC)
Sintomáticos	3,02 (2,62)
Asintomáticos	3,40 (4,29)
*P=0,708	

Tabla 382 – Mediana de edad de los pacientes en función a la presencia de síntomas.

\*t student

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SINTOMÁTICOS SEGÚN RANGOS DE EDAD			
EDAD	Menores de 2 años		Mayores de 2 años
	N	(%)	N (%)
Sintomáticos (n=81)	48	(78,7)	33 (55,9)
Asintomáticos (n=39)	13	(21,3)	26 (44,1)
	61		59
*P=0,267			

Tabla 39 – Distribución de los pacientes sintomáticos en función a rangos de edad (menores y mayores de 2 años).

\*chi-cuadrado

## Anexos

DATOS ANALITICOS	Mediana (RIC)	Val mín – Val máx	p25-p75
Hemoglobina	12,0 (1,3)	7,2-15,0	11.3-12,6
Ferritina	18.00 (15,0)	3,0-213,0	10,0-25,0

Tabla 40 – Datos analíticos (fase prospectiva).

NÚMERO DE SERIES DE 3 HECES PRECISAS PARA CONSEGUIR EL AISLAMIENTO			
Número de series*	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 serie (3 muestras)	90	75,0%	
2 series (6 muestras)	21	17,5%	92,5%
3 series (9 muestras)	1	0,8%	93,3%
4 series (12 muestras)	1	0,8%	94,2%
Detección sólo por antígeno	7	5,8%	100,0%
<b>TOTAL</b>		100,0%	

Tabla 41 – Número de series de heces necesarias para el aislamiento de *Giardia intestinalis* al diagnóstico (fase prospectiva).

\*Serie: se considera al conjunto de tres muestras de heces a días alternos.

PARÁSITOS AISLADOS	PATÓGENO	Pacientes
<i>Blastocystis hominis</i>	NO	20
<i>Endolimax nana</i>	NO	20
<i>Entamoeba coli</i>	NO	13
<i>Hymenolepis nana</i>	SI	7
<i>Entamoeba hartmanii</i>	NO	7
<i>Strongyloides stercoralis</i>	SÍ	4
<i>Entamoeba histolytica</i>	SÍ	4
<i>Ascaris lumbricoides</i>	SÍ	3
<i>Trichuris trichura</i>	SÍ	2
<i>Enterobius vermicularis</i>	SÍ	2
<i>Cryptosporidium parvum</i>	NO	2
<i>Iodameba butschlii</i>	NO	2
<i>Toxocara canis</i>	SI	1
<i>Dientamoeba fragilis</i>	SÍ	1
<i>Cryptosporidium hominis</i>	SI	1
<i>Taenia saginata</i>	SÍ	1
<i>Schistosoma spp</i>	SÍ	1

Tabla 42 – Relación de los parásitos patógenos y no patógenos aislados en heces junto a *Gi* en la muestra de diagnóstico (fase prospectiva).

VARIABLES PREDICTORAS DE LA REFRACTARIEDAD DE LA GIARDIASIS INTESTINAL AL TRATAMIENTO HABITUAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE					
VARIABLE RESISTENCIA	SENSIBLE N (%)	REFRACTARIA N (%)	OR	Intervalo de Confianza al 95%	p
<b>ÁREA GEOGRÁFICA</b>					
Europa del Este	56 (87,5)	8 (12,5)			
Asia	108 (71,1)	44 (28,9)	2,85	1,25-6,47	<b>0,0092</b>
América-Caribe	51 (68,9)	23 (31,1)	3,157	1,297-7,683	<b>0,0134</b>
África	83 (73,5)	30 (26,5)	2,530	1,081-5,922	<b>0,0357</b>
Otros	2 (40,0)	3 (60,0)	10,50	1,514-72,81	<b>0,0260</b>
<b>SINTOMÁTICOS</b>					
No	129 (77,2)	33 (22,8)			
Sí	<b>175 (69,2)</b>	<b>78 (30,8)</b>	<b>1,74</b>	<b>(1,09-2,78)</b>	<b>0,025</b>
<b>OTROS PARÁSITOS</b>					
No	173 (77,2)	51 (22,7)			
Sí	132 (68,4)	61 (31,6)	1,568	1,014-2,423	<b>0,0465</b>
<b>OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS</b>					
No	227 (75,2)	75 (24,8)			
Patógenos	76 (67,3)	37 (32,7)	1,474	0,919-2,362	0,1084

Tabla 43 – Análisis univariante de la asociación entre el origen geográfico, presencia de síntomas y coinfección parasitaria con la resistencia (muestra fase retrospectiva + fase prospectiva). Resumen de datos con asociación estadísticamente significativa.

MODELO MULTIVARIANTE PARA FACTORES DE RIESGO PARA <i>GI</i> REFRACTARIA A TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA				
	Coeficiente	Odds Ratio	(Intervalo de confianza 95%)	P
Síntomas	0.52	1.68	(1.04 - 2.76)	<b>0.033</b>
Otros parásitos	0.38	1.46	(1.03 - 2.26)	<b>0.033</b>
Continente				<b>0.031</b>
Asia	1.01	2.75	(1.26 - 6.71)	
América-Caribe	1.14	3.12	(1.31 - 8.10)	
África	0.76	2.14	(0.94 - 5.36)	
Otros	2.25	9.50	(1.35 - 83.0)	
Constante	-2.41			

Tabla 44 – Análisis multivariante para factores de riesgo para presentar *Giardia intestinalis* refractaria a los tratamientos de primera línea.

PRESENCIA DE OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS Y REFRACTARIEDAD DE <i>Giardia intestinalis</i> A TRATAMIENTOS HABITUALES.				
	TOTAL	GI no refractaria N (%)	GI refractaria N (%)	P
<i>Blastocystis hominis</i>	74	52(70,3)	22(29,7)	0,603*
<i>Hymenolepis nana</i>	53	31(58,5)	21(41,5)	<b>0,025*</b>
<i>Entamoeba histolytica</i>	23	16(69,6)	7(30,4)	0,796**
<i>Ascaris lumbricoides</i>	20	13(65,0)	7(35,0)	0,412**
<i>Trichuris trichura</i>	17	16(94,1)	1(5,9)	0,081**
<i>Strongyloides stercoralis</i>	15	10(66,7)	5(33,3)	0,539**
<i>Enterobius vermicularis</i>	10	5(50,0)	5(50,0)	0,141**

Tabla 45 – Asociación entre la presencia de otros parásitos patógenos y la refractariedad de *Giardia intestinalis* a los tratamientos habituales.

\*chi-cuadrado o \*\*test exacto de Fisher.

## Anexos

ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS						
	NO SÍNTOMAS	SÍNTOMAS	OR	Intervalo de Confianza al 95%		P
	N (%)	N (%)				
INSTITUCIONALIZACIÓN U ORFANATO						
No	27 (16,9)	22 (9,6)				
Sí	133 (83,1)	206 (90,4)	1,901	1,039-3,476		0,0432
FAMILIARES AFECTOS						
No	145 (90,6)	199 (86,1)				
Sí	15 (9,4)	32 (13,9)	1,554	0,812-2,976		0,2074
ÁREA GEOGRÁFICA						
Europa del Este	27 (16,8)	36 (14,6)				
Asia	61 (37,9)	91 (37,0)	1,119	0,617-2,029		0,7614
América-Caribe	39 (24,2)	35 (14,2)	0,673	0,342-1,324		0,3040
África	33 (20,5)	80 (32,5)	1,818	0,956-3,458		0,0711
Otros	1 (0,6)	4 (1,6)	3,000	0,317-28,39		0,6417
ANEMIA						
No	128 (82,1)	160 (69,0)				
Sí	28 (17,9)	72 (31,0)	2,057	1,255	3,373	0,0044
FERROPENIA						
No	84 (55,3)	103 (44,4)				
Sí	68 (44,7)	129 (55,6)	1,547	1,025	2,335	0,0472
COINFECCIÓN CON OTROS PARÁSITOS						
No	94 (58,0)	129 (51,0)				
Sí	68 (42,0)	124 (49,0)	1,329	0,893	1,978	0,1895
COINFECCIÓN CON OTROS PARÁSITOS PATÓGENOS						
No	120 (74,5)	181 (71,8)				
Sí	41 (25,5)	71 (28,2)	1,148	0,733	1,798	0,5720

Tabla 46 – Análisis univariante de factores asociados con giardiasis intestinal sintomática.  
Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

### 3. Estudio nutricional. Estudio de cohortes prospectivo.

COMPARACIÓN CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES DE ADOPTADOS CON Y SIN GIARDIASIS INTESTINAL					
Edad (años)				Sexo N (%)	
	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Niños	Niñas
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	3,02(2,82)	0,07 – 15,21	1,92 – 4,74	64(53,0)	56 (47,0)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	2,16(3,76)	0,06 – 16,47	0,98 -4,74	63 (54,3)	53 (45,7)
*P=0,197				**P=0,856	

Tabla 47 – Comparación de homogeneidad entre los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis* en el momento inicial (edad y sexo).

\*Test exacto de Fisher. \*\*Chi-Cuadrado.

DISTRIBUCIÓN POR EDADES				
	< 2 años	>=2 años- <5 años	>= 5 años – <9 años	>= 9 años
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	61(50,8)	32 (26,7)	16 (13,3)	11 (9,2)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	56 (48,3)	36 (31,0)	16 (13,8)	8 (6,9)
TOTAL (n=236)	117 (49,6)	68(28,8)	32(13,6)	19(8,0)

Tabla 48 – Distribución por edades entre los grupos de pacientes Expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis*.

VALORES ANTROPOMÉTRICOS INICIALES								
Peso (kg)					Talla (cm)			
	Mediana (RIC)	Val mín- Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*	Mediana (RIC)	Valor mín- Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	12,7 (4,77)	3,44-59,44	12,75-17,52	-0,416 (1,204)	90,0 (29,0)	52- 166	80-109	-0,780 (1,870)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	10,9 (2,32)	5,95-82,0	8,65-10,97	-0,170 (10,93)	84,0 (25,1)	63-173	75,7-100,8	-0,730 (1,810)
*p=0,335					*p=0,852			

Tabla 49 – Comparación de valores antropométricos iniciales entre pacientes expuestos y no expuesto a *Giardia intestinalis*.

\*T Student

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES CON GIARDIASIS INTESTINAL REFRACTARIA O NO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA						
	N (%)	Edad			Sexo	
		Mediana (RIC)	Val mín- Val máx	p25-75	Niños N (%)	Niñas N (%)
GI refractaria	29 (24,1)	3,34 (2,51)	0,07-11,73	2,27-4,78	19(65,5)	10 (34,5)
GI no refractaria	91 (75,8)	2,80 (2,95)	0,57-15,21	1,54-4,49	48(52,7)	43(47,2)
TOTAL	120 (100)	P=0,421			P=0,059	

Tabla 50 - Comparación de homogeneidad entre los grupos de adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento en el momento inicial (edad y sexo).

DISTRIBUCIÓN POR EDADES				
	< 2 años	>=2 años- <5 años	>= 5 años – <9 años	>= 9 años
<i>Gi refractaria</i> (n=29)	11 (37,8)	12 (41,4)	4 (13,8)	2 (6,9)
<i>Gi no refractaria</i> (n=91)	50 (54,9)	22 (24,2)	13 (14,3)	6 (6,6)
TOTAL (n=120)	61 (50,8)	34(28,3)	17(14,2)	8(6,7)

Tabla 51 - Distribución por edades entre los grupos de adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.

## Anexos

VALORES ANTROPOMÉTRICOS INICIALES								
	Peso (kg)				Talla (cm)			
	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*	Mediana (RIC)	Val mín-Val máx	p25-75	Z score Media (DS)*
GI refractaria (n=29)	15,0 (8,2)	3,44-39,80	11,9-21,0	-0,282 (1,490)	96,5 (28,5)	52,0-146,2	87,25-115,75	-0,710 (2,690)
GI no refractaria (n=91)	12,4 (9,0)	6,85-59,44	10,3-16,7	-0,470 (1,076)	89,00 (29,25)	67,1-166,0	79,00-108,25	-0,810 (1,400)
*P=0,328				*P=0,837				

Tabla 52 - Comparación de valores antropométricos iniciales entre adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.

PRESENCIA DE ANEMIA O FERROPENIA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS					
	Anemia	Ferropenia		Anemia	Ferropenia
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)
Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	30 (25,8)	79 (67,5)	GI refractaria (n=29)	8 (22,9)	22(62,9)
Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	8 (6,9)	36 (35,3)	GI no refractaria (n=91)	18 (20,3)	57(69,5)
	P<0,001	P<0,001		P=0,799	P=0,625

Tabla 53 – Presencia de anemia o ferropenia en los grupos estudiados.

VALORACION NUTRICIONAL EN SITUACIÓN BASAL Y DURANTE EL SEGUIMIENTO A LOS 6 Y 12 MESES (media (DS)).						
	ADOPTADOS CON <i>Gi</i>			ADOPTADOS SIN <i>Gi</i>		
	INICIAL n=120	6 MESES n=114	12 MESES n=112	INICIAL n=116	6 MESES n=110	12 MESES n=102
IMC	16,03 (2,30)	16,02 (1,88)	16,14 (2,06)	16,10 (2,38)	16,8 (7,3)	15,97 (2,29)
I Waterloo PESO	103,1 (18,0)	105,2 (15,8)	104,1 (13,6)	103,1 (18,0)	103,7(24,0)	103,6(22,1)
I Waterloo TALLA	97,5 (5,8)	98,2 (5,3)	99,1 (5,6)	97,23 (6,53)	98,5 (5,5)	98,5(4,5)
I SHUKLA	101,2 (17,9)	104,2 (16,8)	103,9 (14,7)	98,69 (20,59)	101,9(23,3)	102,3(21,7)
PESO/TALLA	0,155 (0,048)	0,16 (0,041)	0,161(0,032)	0,14 (0,05)	0,157(0,054)	0,163(0,051)

Tabla 54 – Valoración nutricional en situación basal y durante el seguimiento a 6 y 12 meses.



	Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)	Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)	
SITUACION INICIAL	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO	-0,416 (1,204)	-0,170 (10,93)	0,335
Z score TALLA	-0,780 (1,870)	-0,730(1,810)	0,852
Z score IMC	0,081(1,437)	-0,083(1,344)	0,390
I Waterloo PESO	103,1(18,0)	101,4(20,30)	0,525
I Waterloo TALLA	97,54(5,84)	97,23(6,53)	0,716
I SHUKLA	101,2(17,90)	98,69(20,59)	0,355
Z score P/T	-0,058(1,401)	-0,282(1,220)	0,241

Tabla 55 – Comparación índices nutricionales (Z score) entre pacientes expuestos y no expuestos a *Giardia intestinalis*.

	GI refractaria (n=29)	GI no refractaria(n=91)	
SITUACION INICIAL	Media (DS)	Media (DS)	Valor p
Z score PESO	-0,282 (1,490)	-0,470 (1,076)	0,328
Z score TALLA	-0,710 (2,690)	-0,810 (1,400)	0,837
Z score IMC	0,128 (1,593)	0,061(1,376)	0,831
I Waterloo PESO	106,4 (22,30)	101,7 (15,70)	0,300
I Waterloo TALLA	98,57 (6,53)	97,1 (5,51)	0,242
I SHUKLA	105,0 (22,3)	99,5 (15,5)	0,220
Z score P/T	0,005 (1,587)	-0,080 (1,344)	0,805

Tabla 56 – Comparación de los índices nutricionales (Z score) entre pacientes parasitados por *Giardia intestinalis* sensible o refractaria a los tratamientos de primera línea.

GRADOS DE DESNUTRICIÓN						
INDICADOR	Sobrepeso	Normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave	Total
PESO/TALLA (<9 años)	>+1DS	-1 +1 DS	-1-2 DS	-3 -2 DS	< -3DS	
N(%)	44(20,2)	120(55,3)	34(15,7)	18(8,3)	1(0,5)	217
Adoptados con GI	20(19,2)	59(56,7)	16(15,3)	8(7,7)	1(1,0)	104
Adoptados sin GI	14(12,4)	68(60,2)	20(17,7)	11(9,7)		113
IMC/E	>+2DS	-2 +2 DS	-2DS-3DS		<-3DS	
N(%)	21(8,9)	203(86,0)	7(2,9)		5 (2,2)	236
Adoptados con GI	11(9,2)	104(86,6)	3(2,5)		2(1,7)	120
Adoptados sin GI	9(7,4)	101(87,0)	4(3,7)		2(1,8)	116
I WATERLOW PESO	>90%	80-89%	70-79%		<70%	
N(%)		203 (86,0)	29 (12,3)	3(1,3%)		236
Adoptados con GI		100(83,3)	17(14,2)	3(2,5)		120
Adoptados sin GI		96(82,9)	17(14,7)	3(2,7)		116
I WATERLOW TALLA	>95%	90-94%	85-89%		<85%	
N(%)		178(75,4)	39(16,5)	16(6,8)	3(1,3%)	236
Adoptados con GI		84(70,0)	22(18,3)	13(10,8)	1(0,8)	120
Adoptados sin GI		86(74,1)	20(17,3)	10(8,6)		116

Tabla 57 – Clasificación según los grados de desnutrición.



## Anexos

EVOLUCIÓN NUTRICIONAL								
		Adoptados con <i>Gi</i> (n=114)			Adoptados sin <i>Gi</i> (n=110)			
Variable	Comparación	Media	DS	Valor p	Media	DS	Valor p	Valor p
Z score PESO/E	Basal a 6 m	0,38	0,68	<b>&lt;0,001</b>	-0,08	12,34	0,952	0,738
	6 a 12 m	0,23	0,66	<b>0,032</b>	0,00	1,59	0,992	0,352
Z score TALLA/E	Basal a 6 m	0,40	1,60	<b>0,040</b>	0,37	0,97	<b>0,001</b>	0,899
	6 a 12 m	0,15	1,02	0,373	0,14	1,30	0,452	0,982
Z score IMC/E	Basal a 6 m	0,28	1,03	<b>0,027</b>	0,20	0,98	0,077	0,637
	6 a 12 m	0,02	0,89	0,899	1,15	7,65	0,292	0,304
Índice Waterloo PESO	Basal a 6 m	2,52	8,29	<b>0,013</b>	2,36	8,29	<b>0,014</b>	0,908
	6 a 12 m	1,09	5,90	0,249	0,57	7,22	0,581	0,712
Índice Waterloo TALLA	Basal a 6 m	0,62	3,09	0,097	1,28	3,37	<b>0,001</b>	0,215
	6 a 12 m	0,59	3,33	0,266	1,04	3,14	<b>0,023</b>	0,516
Índice SHUKLA	Basal a 6 m	3,15	7,46	<b>0,001</b>	3,31	7,95	<b>&lt;0,001</b>	0,901
	6 a 12 m	1,39	5,88	0,144	1,67	7,31	0,112	0,841
Z score P/T	Basal a 6 m	0,25	0,94	<b>0,040</b>	0,22	0,89	<b>0,046</b>	0,829
	6 a 12 m	0,03	0,68	0,822	0,59	9,73	0,704	0,717

Tabla 58- Comparación de la recuperación de índices nutricionales a los 6 y 12 meses en adoptados con y sin *Giardia intestinalis*.

EVOLUCIÓN NUTRICIONAL								
		GI Refractaria (n=26)			GI no refractaria (n=88)			
Variable	Comparación	Media	DS	Valor p	Media	DS	Valor p	Valor p
Z score PESO	Basal a 6 m	0,37	0,79	<b>0,045</b>	0,38	0,63	<b>&lt;0,001</b>	0,935
	6 a 12 m	0,60	0,80	<b>0,019</b>	0,06	0,52	0,552	<b>0,014</b>
Z score TALLA	Basal a 6 m	0,70	2,66	0,239	0,27	0,83	<b>0,029</b>	0,466
	6 a 12 m	0,43	0,59	<b>0,027</b>	0,02	1,14	0,921	0,142
Z score IMC	Basal a 6 m	0,24	1,15	0,341	0,29	0,99	<b>0,044</b>	0,869
	6 a 12 m	0,27	0,99	0,362	-0,09	0,84	0,572	0,243
Índice Waterloo PESO	Basal a 6 m	1,23	8,78	0,528	3,06	8,10	<b>0,010</b>	0,399
	6 a 12 m	2,66	8,01	0,275	0,42	4,75	0,643	0,382
Índice Waterloo TALLA	Basal a 6 m	0,69	2,89	0,289	0,59	3,20	0,200	0,904
	6 a 12 m	1,70	2,32	0,028	0,12	3,62	0,859	0,174
Índice de SHUKLA	Basal a 6 m	1,70	8,16	0,350	3,76	7,15	<b>0,001</b>	0,293
	6 a 12 m	4,28	7,92	0,088	0,14	4,37	0,863	0,111
Z score P/T	Basal a 6 m	0,19	0,96	0,409	0,27	0,94	<b>0,060</b>	0,759
	6 a 12 m	0,24	0,93	0,418	-0,07	0,52	0,512	0,324

Tabla 59 – Comparación de la recuperación de índices nutricionales en pacientes parasitados por *Giardia intestinalis* sensible o refractaria o no refractaria a los tratamientos habituales.

	TOTAL	ADOPTADOS CON <i>Gi</i> n=112	ADOPTADOS SIN <i>Gi</i> n=102	<i>Gi</i> REFRACTARIA n=26	<i>Gi</i> SENSIBLE n=86
<b>Z score</b>	0,7273 (2,8430)	0,4961 (2,7153)	0,8969 (2,9519)	<b>2,34 (2,0114)</b>	-0,3583 (2,6098)
	P=0,542			<b>P=0,013</b>	

Tabla 60 – Análisis de la velocidad de crecimiento tras 12 meses de seguimiento.

SITUACIÓN BASAL	Adoptados con <i>Gi</i> (n=120)			Adoptados sin <i>Gi</i> (n=116)		
	< 2 años (n=61)	>2 años (n=59)	Valor p	< 2 años (n=56)	>2 años (n=60)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	-0,1600 (1,0931)	-0,5185 (1,2378)	0,169	-0,3549 (1,4754)	-0,7070 (1,3453)	0,198
<b>Z score de TALLA/E</b>	-0,4947 (1,3819)	-0,7499 (1,5567)	0,437	-0,7641 (1,4140)	-1,0839 (1,2789)	0,227
<b>Z score de IMC/E</b>	0,1760 (1,5347)	0,0423 (1,4043)	0,670	-0,2033 (1,3354)	0,0346 (1,3676)	0,362
<b>Z score de P/T</b>	0,2477 (1,3953)	-0,2108 (1,3901)	0,144	-0,2231 (1,3159)	-0,3580 (1,1154)	0,591

Tabla 61 – Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal.

INCREMENTOS DEL Z SCORE		Adoptados con <i>Gi</i> (n=114)			Adoptados sin <i>Gi</i> (n=110)		
		< 2 años (n=59)	> 2 años (n=55)	Valor p	<2 años (n=53)	>2 años (n=57)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	0-6 meses	0,3070 (0,7675)	0,3927 (0,6080)	0,596	0,3356 (0,9986)	0,3822 (0,8997)	0,199
	6-12 meses	-0,2379 (0,4682)	0,4726 (0,6236)	0,001	0,0935 (0,7156)	0,2914 (0,6345)	0,149
<b>Z score de TALLA/E</b>	0-6 meses	0,3532 (1,1271)	0,1658 (0,6017)	0,366	0,4947 (1,2981)	0,2505 (0,5417)	0,198
	6-12 meses	0,3993 (1,2794)	0,4377 (0,7073)	0,011	0,2448 (1,0816)	0,3004 (0,6824)	0,236
<b>Z score de IMC/E</b>	0-6 meses	0,1865 (1,0727)	0,3273 (1,0148)	0,583	0,4025 (1,0273)	0,0217 (0,9158)	0,181
	6-12 meses	-0,2757 (0,9357)	0,1762 (0,8411)	0,127	-0,0086 (0,8149)	0,1357 (0,6285)	0,177
<b>Z score de PT</b>	0-6 meses	-0,0381 (0,7695)	0,4332 (0,9806)	0,44	0,4264 (0,8576)	-0,0028 (0,8416)	0,179
	6-12 meses	-0,0421 (0,3905)	0,0625 (0,7675)	0,639	0,0324(0,7885 )	0,2082 (0,6065)	0,172

Tabla 62 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con y sin giardiasis intestinal.

## Anexos

SITUACIÓN BASAL	Menores de 2 años			Mayores de 2 años		
	Sensible (n=50)	Refractaria (n=11)	Valor p	Sensible (n=41)	Refractaria (n=18)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	-1,225 (1,0967)	-0,5850 (0,7004)	0,426	-0,6331 (1,0370)	-0,3919 (1,4041)	0,423
<b>Z score de TALLA/E</b>	-0,6258 (1,2440)	-0,3525 (0,8326)	0,678	-0,9054 (1,4817)	-0,5957 (1,6283)	0,441
<b>Z score de IMC/E</b>	0,2850 (1,6377)	-0,2675 (1,3118)	0,529	-0,0506 (1,2290)	0,0386 (1,6085)	0,802
<b>Z score de PT</b>	0,2604 (1,4479)	0,4400 (1,5730)	0,822	-0,2693 (1,2593)	-0,0327 (1,7098)	0,571

Tabla 63 - Análisis de la situación nutricional basal en menores y mayores de 2 años en adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o resistente al tratamiento.

INCREMENTOS DEL Z SCORE		Menores de 2 años			Mayores de 2 años		
		Sensible (n=48)	Refractaria (n=10)	Valor p	Sensible (n=40)	Refractaria (n=16)	Valor p
<b>Z score de PESO/E</b>	0-6 meses	0,3059 (0,6233)	0,7700 (1,4646)	0,316	0,4100 (0,63317)	0,2947 (0,5829)	0,556
	6-12 meses	-0,2792 (0,4960)	0,0100 (0,1414)	0,441	0,3138 (0,3903)	0,5867 (0,7408)	0,236
<b>Z score de TALLA/E</b>	0-6 meses	0,4510 (0,9841)	0,2450 (0,5162)	0,776	0,1307 (0,6895)	0,2821 (0,4114)	0,454
	6-12 meses	-0,5433 (1,3165)	0,4650 (0,6859)	0,321	0,4450 (0,7827)	0,3138 (0,5832)	0,680
<b>Z score de IMC/E</b>	0-6 meses	0,2124 (0,9154)	0,2124 (0,9154)	0,950	0,3445 (1,0541)	0,1143 (0,8952)	0,486
	6-12 meses	-0,2683 (1,0094)	-0,3200 (0,4101)	0,946	,0425 (0,6912)	0,2463 (0,6150)	0,488
<b>Z score de PT</b>	0-6 meses	0,0638 (0,7715)	-0,6767 (0,6753)	0,130	0,4450 (1,0317)	0,2325 (0,8691)	0,545
	6-12 meses	0,0000 (0,3883)	-0,2950 (0,4172)	0,343	-0,1214 (0,5881)	0,1562 (0,5098)	0,278

Tabla 64– Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en menores y mayores de 2 años en adoptados con *Giardia intestinalis* sensible o refractaria al tratamiento.

SITUACION BASAL	SINTOMÁTICOS (n=81)	ASINTOMÁTICOS (n=39)	Valor p
	Media (DS)	Media (DS)	
Z score PESO	-0,3953(1,1218)	-0,4716 (1,2959)	0,762
Z score TALLA	-0,7377 (1,4377)	-0,5177 (1,6772)	0,507
Z score IMC	0,1943 (1,4565)	-0,1773(1,3130)	0,230
Z score P/T	0,0146 (1,3852)	-0,2458 (1,3014)	0,428
I Waterloo PESO	103,97 (16,97)	101,31 (20,11)	0,499
I Waterloo TALLA	97,35 (5,64)	98,05 (6,33)	0,603
I SHUKLA	101,69 (16,59)	100,09 (20,47)	0,681

Tabla 65 – Análisis de la situación nutricional basal en función a la presencia o ausencia de síntomas.

Variable	Comparación	Sintomáticos (n=79)	Asintomáticos (n=35)	Valor p
		Media (DS)	Media (DS)	
Z score PESO/E	Basal a 6 m	0,3626 (0,6675)	0,2708 (0,5709)	0,568
	6 a 12 m	0,3243 (0,6268)	0,1843 (0,7760)	0,551
Z score TALLA/E	Basal a 6 m	0,3167 (0,7850)	-0,0091 (0,8653)	0,128
	6 a 12 m	0,2074 (1,1213)	0,1123 (0,9326)	0,797
Z score IMC/E	Basal a 6 m	0,1433 (1,0922)	0,4773 (0,7511)	0,202
	6 a 12 m	0,1717 (0,8560)	-0,2423 (1,0221)	0,202
Z score P/T	Basal a 6 m	0,2439 (1,0247)	0,3800 (0,6836)	0,601
	6 a 12 m	0,290 (0,7710)	0,0285 (0,5038)	0,998

Tabla 66 – Análisis de la evolución nutricional durante los 12 meses de seguimiento en función a la presencia o ausencia de síntomas

#### 4. Estudio de utilidad de test de inmunocromatografía.

RESULTADOS PARA MICROSCOPIA				
Determinación de Ag de Gi		Positivo	Negativo	
	Positivo	134	26	160
	Negativo	62	2558	2620
		196	2584	2780

Tabla 67 – Resultados del test rápido de inmunocromatografía para detección de antígeno de *Giardia intestinalis* frente a la microscopía.

Variable	Resultado en porcentaje (95% IC en porcentaje)
Sensibilidad	68,4 (61,9 - 74,9)
Especificidad	99,0 (98,6 – 99,4)
VPP	83,8 (78,0 – 89,5)
VPN	97,6 (97,1 – 98,2)
Kappa	0,736 (0,683-0,789)

Tabla 68 – Análisis de los resultados obtenidos con la inmunocromatografía frente a la microscopía en las muestras estudiadas.

Número de pacientes	Pacientes positivos para <i>Gi</i> (microscopía)	Pacientes negativos para <i>Gi</i> (microscopía)	Prevalencia encontrada	IC prevalencia
1519	140	1379	9,21%	7,75-10,68%

Tabla 69 – Valores de validez y seguridad obtenidos al valorar el test de inmunocromatografía frente a la microscopía y concordancia entre ambas técnicas.

### 5. Encuesta nacional sobre el uso de fármacos anti-giardíasis.

CARACTERÍSTICAS DE FORMACIÓN	Número	Porcentaje
Consulta de Atención Primaria	289	84,2%
Consulta de Pediatría General Hospitalaria o en Centro de especialidades	23	6,7%
Consulta de Gastroenterología o Nutrición	8	2,3%
Consulta de Infectología Pediátrica	12	3,5%
Unidad de Pediatría Tropical	2	0,6%
Otro	9	2,6%

Tabla 70 – Puesto de trabajo desempeñado por los participantes en el momento de la encuesta.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	N	%	COMUNIDAD AUTÓNOMA	N	%
Comunidad de Madrid	82	23,5	Murcia, Región de	13	3,8
Comunitat Valenciana	43	12,5	Cataluña	9	2,6
País Vasco	38	11	Rioja, La	8	2,3
Castilla y León	31	9,0	Castilla – La Mancha	7	2,0
Canarias	24	7	Extremadura	7	2,0
Aragón	20	5,8	Cantabria	4	1,2
Galicia	19	5,5	Asturias, Principado de	4	1,2
Navarra, Comunidad Foral de	16	4,7	Baleares, Illes	2	0,6
Andalucía	16	4,7			
<b>TOTAL</b>					

Tabla 713 – Distribución geográfica de los profesionales participantes en la encuesta.

ACTITUD FRENTE A SOSPECHA CLÍNICA DE GIARDIASIS INTESTINAL	Frecuencia	Porcentaje
Recogida de una serie de heces y tratamiento sólo en caso de resultado positivo, sin repetir estudio de heces.	151	43,9%
Recogida intensiva de varias series de heces, tratamiento sólo en caso de resultado positivo.	157	45,6%
Tratamiento empírico tras recogida previa de muestra de heces (tratamiento independiente del resultado).	28	8,1%
Tratamiento empírico sin buscar confirmación microbiológica.	7	2,0%
<b>TOTAL</b>	<b>343</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 72 - Actitud de los profesionales ante la sospecha clínica de giardiasis intestinal.

COMBINACIONES DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DISPONIBLES				Nº DE PROFESIONALES QUE DISPONEN DE CADA COMBINACIÓN:
Microbiología				302 (87,8%)
Microbiología + Test rápido				23 (6,7%)
Microbiología + PCR				4 (1,2%)
Microbiología + Test rápido + PCR				3 (0,9%)
Test rápido + PCR				1(0,3%)
Test rápido				6 (1,7%)
Nº DE PROFESIONALES QUE DISPONEN DE CADA TÉCNICA:	MICROBIOLOGÍA	TEST RÁPIDO	PCR	
	332 (96,5%)	32 (9,3%)	8 (2,3%)	343

Tabla 73 – Técnicas diagnósticas disponibles de los profesionales para el diagnóstico de *Giardia intestinalis*.

	TOTAL	Atención primaria	Gastroente- rología	Infectología pediátrica	Pediatría hospitalaria	Pediatría tropical	Otro	P
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Metronidazol	268 (77,9)	222 (76,8)	8 (100,0)	12 (100,0)	16 (69,6)	2 (100,0)	8 (88,9)	0,252
Tinidazol	10 (2,9)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mebendazol	9 (2,6)	6 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Otro	5 (1,5)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>TOTAL</b>	290							

Tabla 74. Fármaco utilizado por los profesionales para tratamiento empírico según puesto de trabajo.

	TOTAL	Atención primaria	Gastroente- rología Pediátrica	Infectología pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	P
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Metronidazol	319 (92,7%)	284 (98,3)	8 (100,0)	12 (100,0)	19 (82,6)	2 (100,0)	8 (88,9)	0,009*
Tinidazol	15 (4,4%)	47 (16,3)	1 (12,5)	4 (33,3)	3 (13,0)	1 (50,0)	1 (11,1)	0,399
Mebendazol	8 (2,3%)	8 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,108
Albendazol	1 (0,3%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,157

Tabla 75 – Tratamientos de primera línea utilizados por los profesionales en caso de confirmación microbiológica de *Giardia intestinalis*.

\*Metronidazol: Significación a expensas de uso por: Atención Primaria-Pediatras generales hospitalarios (0,002); \*\* Significación AP frente a especialistas: p=0,022 para metronidazol, sin relación estadística para el resto de los fármacos.

FARMACO PRINCIPAL DE 1ª LÍNEA	Nº profesionales	OTRO TTO DE 1ª LÍNEA
Tinidazol	43	Metronidazol
Metronidazol	13	Tinidazol o albendazol
Mebendazol	4	Metronidazol
Nitazoxanida	2	Tinidazol o metronidazol
Paramomicina	1	Metronidazol

Tabla 76. Otros tratamientos utilizados de primera línea por los profesionales para infección por *Giardia intestinalis*.

ADECUACIÓN DE DOSIS REFERIDAS								
DOSIS	TOTAL	Atención primaria	Gastroente- rología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	p
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
<b>CORRECTA</b>	271(79)	232 (79,9)	6 (75)	12 (100,0)	13 (56,5)	1 (50,0)	7 (77,8)	0,034*
<b>INCORRECTA</b>	18(5,2)	13 (4,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	4 (17,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabla 77. Adecuación de dosis en el tratamiento anti-giardiasis. Análisis por puesto de trabajo.

\*Significación a expensas de: Atención Primaria-Pediatría Hospitalaria (0,011); Infectología-Pediatras generales hospitalarios (0,042).

\*\*Porcentajes calculados sobre el total de profesionales de cada especialidad.



## Anexos

DOSIS					
Fármaco	Total	Dosis correcta	Dosis incorrecta	No consta	p
Metronidazol	265	214 (80,7%)	10 (3,8%)	41 (15,7%)	0,001
Tinidazol	10	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mebendazol	9	2 (22%)	5 (56%)	2 (22%)	
Otro	5	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)	

Tabla 78 – Adecuación de dosis usadas por los profesionales para el tratamiento anti-giardíaco. Análisis por fármaco.

DOSIS DE METRONIDAZOL						
	TOTALES	Infectología Pediátrica y Pediatria Tropical	Gastroente- rología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Atención Primaria	
Metronidazol a dosis correctas*	256 (96,6%)	100%	100%	78,9%	81,02%	P=0,238
Altas dosis de entrada**	21,2%	14,2%	25,0%	26,1%	19,0%	
Dos ciclos sistemática-mente**	3,8%	0%	12,5%	6,7%	3,6%	

Tabla 79. Análisis del uso de diferentes pautas de metronidazol por los profesionales.

\* Porcentajes sobre los profesionales de cada grupo que especifican la dosis de metronidazol.

\*\* Porcentajes calculados sobre el total de cada grupo profesional.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO								
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroente- rología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatria Tropical	Otro	p
Sintomáticos	326(95,0)	278 (96,2)	8 (100,0)	12 (100,0)	18 (78,3)	2 (100,0)	8 (88,9)	0,025*
Convivientes de personas con Factores de Riesgo	155 (45,2)	126 (46,7)	3 (37,5)	8 (83,3)	11 (56,5)	2 (100,0)	5 (55,6)	0,081
Personas con Factores de Riesgo	162 (47,2)	121 (40,1)	4 (50,0)	12 (100)	13 (59,8)	2 (100,0)	5 (55,6)	0,003*
Varios casos familiares	97 (28,3)	76 (26,3)	2 (25,0)	6 (50,0)	7 (30,4)	1 (50,0)	5 (55,6)	0,451
Tras viaje a zona endémica	96 (27,9)	81 (28,0)	2 (25,0)	5 (41,7)	5 (21,7)	2 (100,0)	1 (11,1)	0,207
Total: 343 (100%)								

Tabla 80. Indicaciones de tratamiento. Análisis global y por puesto de trabajo.

\* Asociación significativa en el análisis 2 a 2 por grupos profesionales: AP-Pediatras generales hospitalarios (0,004); Comparación AP-especialistas (0=0,049)

\*\*Asociación significativa en el análisis 2 a 2 por grupos profesionales: AP- Infectología (<0,001); Infectología-Pediatras generales hospitalarios (0,013). Comparación AP-especialistas (p=0,009).

\*FR: factores de riesgo, especificados en la encuesta como hipogammaglobulinemia, embarazadas o niños pequeños. Los mismos factores de riesgo son los considerados para los convivientes.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO*					N	%
SINT					126	36,7%
SINT	FR	CONV	FAM	EXTR	50	14,6%
SINT	FR	CONV			42	12,2%
SINT	FR	CONV		EXTR	21	6,1%
SINT	FR	CONV	FAM		17	4,9%
SINT	FR				17	4,9%
SINT		CONV			16	4,6%
SINT				EXTR	12	3,5%
SINT			FAM		9	2,6%
	FR				6	1,7%
SINT		CONV	FAM		5	1,4%
			FAM		4	1,2%
SINT	FR			EXTR	3	0,9%
SINT	FR		FAM	EXTR	3	0,9%
		CONV			3	0,9%
SINT		CONV		EXTR	2	0,6%
SINT			FAM	EXTR	2	0,6%
	FR	CONV			2	0,6%
	FR	CONV	FAM	EXTR	1	0,3%
				EXTR	1	0,3%
SINT		CONV	FAM	EXTR	1	0,3%

**130  
(37,9%)**

Tabla 81. Diferentes combinaciones de indicaciones de tratamiento de *Giardia intestinalis* seleccionadas por los profesionales.

\*Indicaciones de tratamiento: SINT: pacientes sintomáticos. FR: pacientes con factores de riesgo. CONV: pacientes convivientes de familiares con factores de riesgo. FAM: varios casos familiares. EXTR: viaje al extranjero a zona endémica.

ACTITUD DESPUÉS DEL PRIMER CICLO DE TRATAMIENTO							
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Búsqueda con síntomas	169 (49,1)	146 (50,5)	4 (50,0)	3 (25,0)	13 (56,5)	0 (0,0)	3 (33,3)
Búsqueda sistemática	151 (43,9)	122 (42,2)	4 (50,0)	9 (75,0)	8 (34,8)	2 (100,0)	6 (66,7)
No búsqueda parásitos	22(6,4)	20 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
							0,502

Tabla 82 – Estudio microbiológico realizado por los profesionales tras el primer ciclo de tratamiento.

SEGUIMIENTO EN CONSULTA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO							
	TOTAL	Atención primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
No	83 (24,1)	74 (25,6)	1 (12,5)	2 (16,7)	5 (21,7)	0 (0,0)	1 (11,1)
Sí	260 (75,6)	215 (74,4)	7 (87,5)	10 (83,3)	18 (78,3)	2 (100,0)	8 (88,9)

Tabla 83 – Seguimiento en consulta después del primer ciclo de tratamiento.



## Anexos

	ACTITUD FRENTE AL FRACASO TERAPEÚTICO							p
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
2º ciclo a mayores dosis	74 (21,6%)	57 (19,7)	0 (0,0)	7 (58,3)	6 (26,1)	1 (50,0)	3 (33,3)	0,128
2º ciclo a las mismas dosis	111 (32,3%)	99 (34,3)	2 (25,0)	2 (16,7)	6 (26,1)	0 (0,0)	2 (22,2)	
Otro fármaco	129 (37,6%)	107 (37,0)	6 (75,0)	3 (25,0)	10 (43,5)	1 (50,0)	2 (22,2)	

Tabla 84. Actitud terapéutica de los profesionales ante un fracaso terapéutico.

FÁRMACO DE SEGUNDA LÍNEA MÁS USADO		
FÁRMACO	Frecuencia	Porcentaje
Tinidazol	123	35,8%
Mebendazol	37	10,8%
Metronidazol	26	7,6%
Paromomicina	11	3,2%
Albendazol	9	2,6%
Nitazoxanida	7	2,0%
Quinacrina	7	2,0%
Pamoato de Pirantel	5	1,5%
Secnidazol	2	0,6%
Tiabendazol	1	0,3%

Tabla 85. Fármacos de segunda línea utilizados por los profesionales con mayor frecuencia.

	FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA USADOS ALGUNA VEZ							p
	TOTAL	Atención Primaria	Gastroenterología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría Tropical	Otro	
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Metronidazol	320(97,0)	273 (93,8)	8 (100,0)	12 (100,0)	18 (78,3)	2 (100,0)	7 (77,8)	0,051
Tinidazol	104(31,5)	83 (29,1)	5 (62,5)	6 (50,0)	6 (26,1)	2 (100,0)	2 (22,2)	<b>0,049*</b>
Mebendazol	53(16,0)	44 (15,2)	0 (0,0)	1 (8,3)	7 (30,4)	0 (0,0)	1 (11,1)	0,359
Pamoato de Pirantel	20(6,0)	18 (6,2)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,950
Albendazol	18(5,4)	11 (3,8)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (11,1)	<b>0,007*</b>
Paramomicina	14(4,2)	10 (3,5)	1 (12,5)	1 (8,3)	1 (4,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,064
Nitazoxanida	10(3,0)	2 (0,7)	1 (12,5)	3 (25,0)	2 (8,7)	1 (50,0)	1 (11,1)	<b>&lt;0,001*</b>
Tiabendazol	6(1,8)	5 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,645
Quinacrina	4(1,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001*</b>
Secnidazol	3(0,9)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,112
Furazolidona	2(0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	<b>0,003*</b>
Niclosanida	1(0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,090

Tabla 86 – Fármacos de segunda línea usados alguna vez por los profesionales. Análisis global y por puesto de trabajo.

\*Significación a expensas de (análisis 2 a 2 por grupos profesionales y AP-especialidades): **Tinidazol**: Atención Primaria(AP)-Gastroenterología (0,055). **Albendazol**: AP-Infectología (0,014). AP-especialidades (0,017) **Nitazoxanida**: AP-Infectología (<0,001); AP-Pediatras generales hospitalarios (0,029); AP-Pediatría Tropical (0,021). AP-especialidades (<0,001) **Quinacrina**: AP-Pediatría Tropical (<0,001); Gastroenterología-Pediatría Tropical (0,022); Infectología-Pediatría Tropical (0,011); Pediatras generales hospitalarios-Pediatría Tropical (0,003). AP-especialidades 0,049. **Furazolidona**: AP-Pediatría Tropical (0,007). AP-especialidades (0,018)

FÁRMACO	Efecto Adverso	Gravedad	N*	Suspensión del tratamiento
Metronidazol	Náusea o vómitos	Leve	8	No
	Diplopia	No consta	1	No consta
	Diarrea	Leve	1	No
	Sabor amargo o metálico	Leve	2	No
	Orinas oscuras	Leve	1	No
	Cefalea	Leve	1	No
	Dificultad para tomar y pautar dosis bajas	Leve	1	No
	Dolor abdominal	Leve	7	No
	Dolor abdominal	Leve	1	Sí
	Inapetencia	Leve	1	No
Mebendazol	Elevación de transaminasas	Leve	1	No
	Diarrea	Leve	2	No
	Dolor gástrico	Leve	2	Sí
Tinidazol	Inapetencia	Leve	1	No
	Sabor amargo o metálico	Leve	1	No
	Náuseas	Leve	1	No
	Cefalea	Leve	1	No
	Orinas oscuras	Leve	1	No

Tabla 87. Efectos adversos encontrados de los fármacos anti-giardíasis.

\*Datos recogidos en relación al número de profesionales que responden haberlo objetivado en sus pacientes, no respecto al número de pacientes por cada profesional. Si un profesional refiere varios efectos adversos para un solo fármaco, se han detallado por separado.

SOLICITUD DE FÁRMACOS POR MEDICAMENTOS EXTRANJEROS								
TOTAL		Atención Primaria	Gastroente-rología Pediátrica	Infectología Pediátrica	Pediatras generales hospitalarios	Pediatría tropical	Otro	p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
No		272 (96,1)	7 (87,5)	8 (66,7)	21 (91,3)	0 (0,0)	9 (100,0)	<0,001**
Sí		11 (3,9)	1 (12,5)	4 (33,3)	2 (8,7)	2 (100,0)	0(0,0)	

Tabla 88. Uso de Medicamentos Extranjeros por los profesionales en función al puesto de trabajo.

\* Significación a expensas de (análisis 2 a 2): AP-Infectología (0,002); AP-Pediatría Tropical (0,002); Pediatras generales hospitalarios-Pediatría Tropical (0,020). AP-especialidades (p<0,001).

*Anexo 13 - Protocolo Definitivo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la giardiasis intestinal en niños.*

Versión mayo 2016

*Este protocolo es aplicable a cualquier paciente procedente de Adopción Internacional o Inmigrante Reciente, con o sin síntomas de GI, o cualquier otro paciente en cualquier momento que presente clínica compatible o sospechosa de GI.*

**DIAGNÓSTICO:** Se recogerán inicialmente 3 muestras de heces en días alternos y se realizará el análisis microbiológico en todas ellas; si es posible realizar además la ICT.

En casos de alta sospecha clínica se repetirá hasta 3 series de 3 heces en días alternos; puede precisar más series si persiste la sospecha clínica.

Se considerará positiva tanto la visualización de quistes o trofozoitos de *Gi* en heces o un resultado de ICT positivo.

**TRATAMIENTO:** se tratarán **TODOS LOS PACIENTES** en los que se evidencie *Giardia intestinalis*, incluso los asintomáticos sin factores de riesgo, según la siguiente pauta:

METRONIDAZOL 15 mg/kg/día c/8 horas (7 días)  
↓  
METRONIDAZOL 40 mg/kg/día c/8h (10 días)  
↓  
QUINACRINA 6 mg/kg/día c/8h (7 días) (ME)\*  
↓  
ALBENDAZOL 200 mg (< 2 años) o 400 mg (> 2 años) c/24 horas (5 días)

**SEGUIMIENTO:** se considera erradicada la *Gi* si se comprueban heces negativas 15 días post-tratamiento y 2 meses después por visualización directa +/- antígeno. Puede precisar más muestras de seguimiento si persiste sintomatología clínica. En caso de refractariedad al tratamiento valorar déficit de inmunoglobulinas, VIH, celiacía.

\*ME: Medicamentos Extranjeros